Studien in der Reihe der Oxy- und Alkyloxy-Oxindole

Inaugural-Dissertation

angenommen von der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

eingereicht von

Dipl. chem. Mehmet Rasim Tulus

aus Istanbul (Türkei)

Druck der Limburger Vereinsdruckerei G. m. b. H. in Limburg an der Lahn

1940

Studien in der Reihe der Oxy- und Alkyloxy-Oxindole

Inaugural-Dissertation

angenommen von der

Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

eingereicht von

Dipl. chem. Mehmet Rasim Tulus

aus Istanbul (Türkei)

Druck der Limburger Vereinsdruckerei G. m. b. H. in Limburg an der Lahn

1940

1. Gutachter: Professor Dr. Georg Hahn

2. Gutachter: Professor Dr. W. Borsche

Tag der mündlichen Prüfung: 5. September 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Unterrichtsministerium der türkischen Republik
in treuester Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551903_0082

Inhaltsverzeichnis

Vorkommen und Bedeutung der Indolderivate 7

I. Pflanzliche Indolderivate und ihre evtl. Biogenese 7

II. Die Indolderivate des tierischen und menschlichen Organismus . . 11

Die bisher bekannten Oxy- und Alkyloxy-Indolderivate 13

Oxy- und Alkyloxy-Indole 15

Oxy- und Alkyloxy-Dioxindole 21

Oxy- und Alkyloxy-Oxindole 22

Der neue Weg in die Oxy- und Alkyloxy-Oxindolreihe 23

Reduktion des α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids 26

Reduktion des α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids 27

Reduktion des α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl)-acetamids 28

6-Amino-alkyloxy-phenylessigsäuren 29

Überführung der Oxy- und Alkyloxy-Oxindole in die entsprechende Isatine 31

Praktischer Teil 33

Literaturverzeichnis 54

Lebenslauf 55

Vorkommen und Bedeutung der Indolderivate

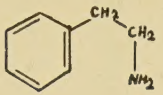
I. Pflanzliche Indolderivate und ihre evtl. Biogenese: Entsprechend der vorwiegend abbauenden Fähigkeit des tierischen und menschlichen Organismus ist anzunehmen, daß die in der Natur vorkommenden Indolderivate ihre Entstehung den synthetischen Prozessen in der Pflanze verdanken. Das pflanzliche Indolderivat, das wohl die größte Bedeutung hat, ist das am Aufbau des Eiweißmoleküls teilnehmende β-Indolylalanin das Tryptophan. Wie dieser Aufbau des Indolskeletts sich vollzieht, ist vorläufig ungeklärt. Es gibt aber eine Reihe von Hinweisen darauf, daß das Tyrosin die Muttersubstanz der Indolsysteme ist.

Außer am Aufbau der Eiweißsubstanzen kann das Tryptophan als Muttersubstanz einer ganzen Reihe von pflanzlichen Indolderivaten betrachtet werden. Insbesondere haben die Untersuchungen von Pflanzenalkaloiden solche Beziehungen aufgedeckt.

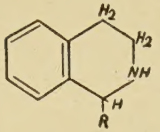
Ganz analog der Biogenese der Isochinolin-Alkaloide, die nach den Arbeiten von C. Schöpf und Bayerle (1) und G. Hahn und Mitarbeitern (2) aus dem Phenyläthylamin einerseits und Aldehyden andererseits im Sinne der Zusammenstellung Tafel I entstehen, können aus Tryptamin und Aldehyden die analog gebauten Systeme der 4-Carbolin-Alkaloide hervorgehen. (G. Hahn und Ludewig [3]; G. Hahn und Werner [2].) Tafel I.

Tafel I.

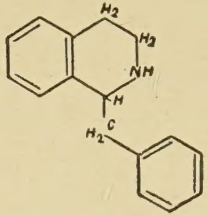
Ringskelette der Isochinolin-Alkaloide (2).



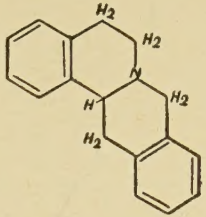
Tyramin
Hordenin
Mezcalin



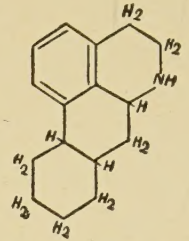
Anhalamin
Pelotin, Cotarnin
Hydrastin u. a.



Papaverin
Laudanosin u. a.

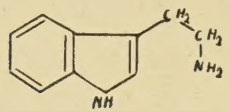


Kryptopin
Protopin

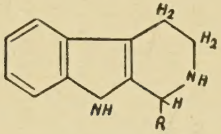


Glaucin u. a.

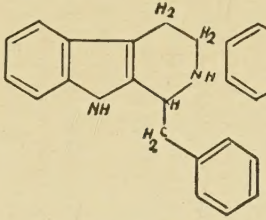
Ringskelette der 4-Carbolin-Alkaloide.



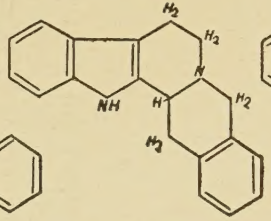
Tryptamin II
Bufotenin
II



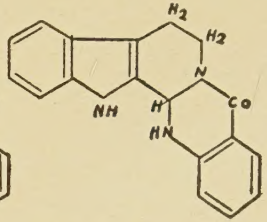
Harmala-Alkaloide III
III



noch keine
Vertreter bekannt
IV

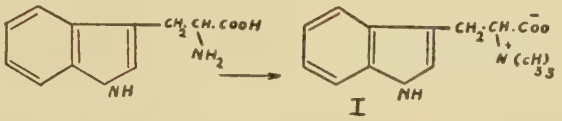


Yohimbin und
8 isomere
V



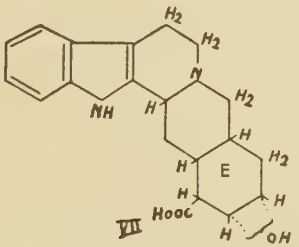
Evoida-Alkaloide
VI

Ohne weiteres verständlich ist der Übergang des Tryptophans in sein Betain, das Hypaphorin (I), ein Vorgang, den wir bei allen Aminosäuren der pflanzlichen Organismen kennen.



I

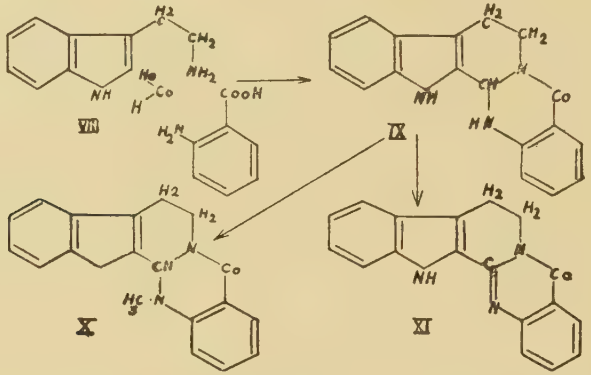
Der Ringschluß des durch Decarboxylierung aus Tryptophan hervorgegangenen biogenen Amins Tryptamin II mit Acetaldehyd führt zu dem Ringskelett der Harmala-Alkaloide III. Die der Benzylisochinolinreihe entsprechenden Vertreter der 3-Benzyl-4-Carbolin-Reihe IV sind bisher in der Natur noch nicht aufgefunden worden; vielleicht deshalb nicht, weil insbesondere die oxy- und alkyloxy-benzylderivate mit Formaldehyd außerordentlich leicht in das Ringskelett der Yohimbe-Alkaloide V übergehen, von denen außer dem Hauptalkaloid Yohimbin noch 8 Isomere bekannt sind. Die Analogie zur Biogenese der Isochinolin-Alkaloide konnte durch die Arbeiten von G. Hahn und H. Werner (3) bzw. G. Hahn und A. Hansel (4) erhärtet werden. Sie konnten nämlich zeigen, daß sich Tryptamin mit Acetaldehyd und Phenylacetaldehyd bereits unter den milden Bedingungen, wie sie in den pflanzlichen Zellen herrschen können, nämlich bei gewöhnlicher Temperatur und einen PH von 4—7 im Sinne der Tafel I zu 3-Methyl- bzw. 3-Benzyl-4-Carbolinen vereinigen kann. Auch mit α-Ketocarbonsäuren tritt Tryptamin unter den gleichen Bedingungen zu 3-Alkyl-4-Carolin-3-Carbonsäuren zusammen, deren leichte Decarboxylierung ebenfalls die 3-Alkyl-4-Carboline darzustellen gestattet. Sie konnten weiter zeigen, daß oxy- und alkyloxy-substituierte 3-Benzyl-4-Carboline unter den gleichen milden Bedingungen mit Formaldehyd fast augenblicklich zum Yohimbin-System V zusammentreten. Da im Yohimbin-Molekül VII



VII

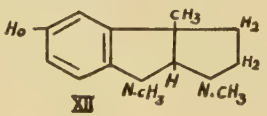
der angegliederte Kern E hydriert ist und eine Hydrierung des Benzols wegen des hohen Hydrierungspotentials in der Pflanze nicht möglich erscheint, so muß daher bei dem phytochemischen Aufbauprozeß ein hydrierter Phenylacetaldehyd oder die entsprechende Cyclohexyl-brenztraubensäure zur Anwendung kommen.

Die phytochemische Bildung der Evoida Alkaloide Evodiamin IX und Rutecarpin XI deutet man sich entsprechend folgenden Formeln:

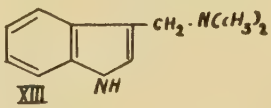


wonach Tryptamin mit Ameisensäure und Anthranilsäure zum Nor-Evodiamin IX zusammentritt. Die Methylierung des sekundären Stickstoffes führt dann zu Evodiamin X, während die Dehydrierung in der 10,3-Stellung zum Rutecarpin XI führt.

Weniger durchsichtig ist schließlich die Beziehung des Hauptalkaloids der Calabar-Bohnen des Physostigmins XII zum Tryptamin:

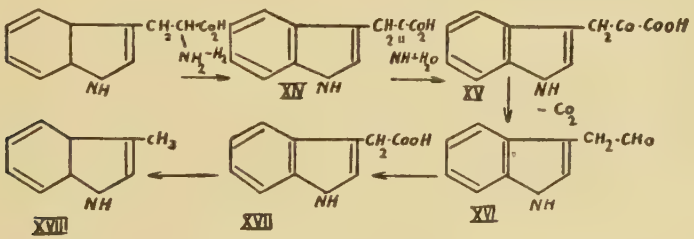


Erwähnt sei noch zum Schluß das in Chlorophyllmutanten vieler Gerstenarten vorkommende Gramin XIII,



das wohl nicht aus Tryptamin bzw. Tryptophan, sondern einem Vorprodukt bei deren Biogenese abgeleitet zu sein scheint.

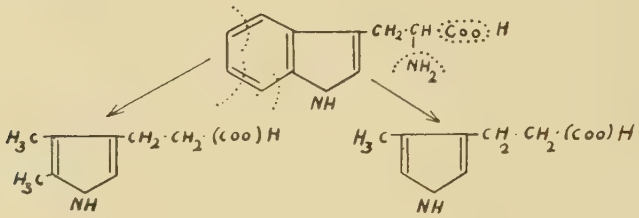
II. Die Indolderivate des tierischen und menschlichen Organismus: Aus der Tatsache, daß das Fehlen von Trytophan in der Nahrung zu schweren Schädigungen beim Tier und Menschen führt, die durch Gaben verwandter Indolderivate nicht behoben werden können, geht mit Sicherheit hervor, daß der menschliche und tierische Organismus nicht befähigt ist, Tryptophan zu synthetisieren; alle in diesen Organismen vorkommenden Indolderivate sind daher auch als Abbau- und Umwandlungsprodukte des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans erkannt worden. So steht z. B. die als Harnindican bekanntgewordene Indoxylschwefelsäure bzw. Indoxylglucuronsäure in Beziehung zum Tryptophan. Ebenso Skatol XVIII und Indol, die sich in den Fäces finden und wohl nach dem durchsichtigen Abbau über die Iminosäure XIV zur β-Indolyl-brenztraubensäure XV, deren carboxylatische Umwandlung in β-Indolyl-acetaldehyd XVI, dessen Oxydation zur β-Indolyl-essigsäure XVI und schließlich deren Decarboxylierung hervorgeht.



Ganz besonders interessant sind die Beziehungen des Tryptophans zur Hämatinbildung. Nach den Untersuchungen von Fontés und Thivolle (5) zeigte sich bei künstlich hervorgerufener Anämie keine Vermehrung des Hämatins bei Verfütterung solcher Aminosäuren, aus denen man sich die Pyrrolkerne des Hämatins am ehesten entstanden denken könnte, nämlich Prolin und Oxyprolin; dagegen haben Kotake und Hirazawa schon 1921 festgestellt, daß Tryptophan-Injektionen bei experimenteller Anämie zu einer schnellen Wiederherstellung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes führten. Noch besser wirksam als Tryptophan wurde schließlich α-Methyl-Tryptophan befunden. Ein Umstand, der im

ganzen die schon erwähnte Tatsache besonders illustriert, daß der tierische Organismus nicht in der Lage ist, aus den Pyrrolkernen Hämatin zu synthetisieren, sondern daß er die Pyrrollansteine hierzu durch Abbau des Tryptophans und α-Methyl-Tryptophans gewinnt.

Denkt man sich den Abbau des Tryptophans entsprechend dem folgenden Schema:

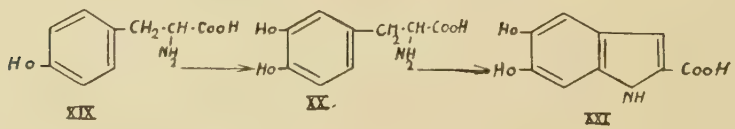


Homopyrrol und Homopyrrolcarbonsäure

Opsopyrrol und Opsopyrrolcarbonsäure

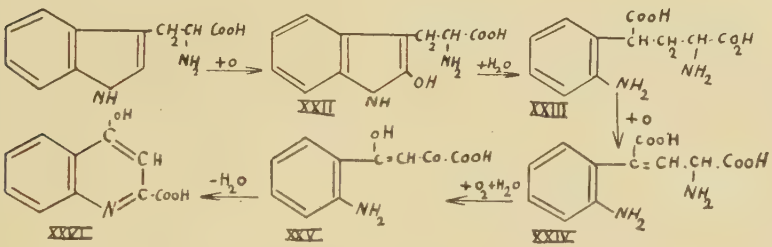
dann kommt man zu Pyrrolderivaten mit Substituenten an den gleichen Stellen, an denen diese in Hämatin verkettet sind bzw. Seitenketten tragen.

Auch die Hautpigmente, die Melanine, scheinen in Beziehung zum Tryptophan bzw. zum Tyrosin zu stehen. Wenn man nämlich nach Raper (6) Tyrosinase auf Tyrosin einwirken läßt, so entsteht neben den Dioxy-phenyl-alanin — dem primären Umwandlungsprodukt des Tyrosins zu Melanin — auch noch eine 5,6-Dioxy-indol-2-carbonsäure, die von Jacobs (7) auch aus Leber isoliert werden konnte und von ihm als eigentliches Prämelanin angesehen wird. Der in den Formeln IXX bis XXI wiedergegebene Umwandlungsprozeß Tyrosin, Dioxy-phenyl-alanin zu dieser Indolcarbonsäure entspricht wohl auch dem eingangs schon angedeuteten Weg, auf dem im Prinzip in der Pflanze die Indolderivate zustande kommen werden:



XIX XX XXI

Schließlich sei noch die seit langem bekannte Umwandlung des Tryptophans in die γ-oxy-chinolin-α-carbonsäure, die Kynurensäure, erwähnt, ein Übergang, der sich im Hunde-Organismus nach Kotake (38) folgendermaßen vollzieht:



Die primäre Oxydation des Tryptophans findet in der α-Stellung statt, und führt über das Zwischenprodukt XXII durch Ringöffnung und Dehydrierung zu Kynerunin XXIV, einem Stoff, der von Z. Matsuoka und N. Yohimatsu entdeckt worden ist. Von hier aus muß die weitere Umwandlung in die Kynurensäure offenbar die weiteren Stufen XXIV—XXVI durchlaufen.

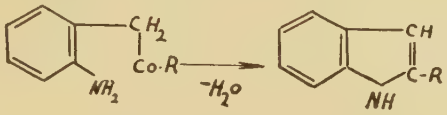
Die bisher bekannten Oxy- und Alkyloxy-Indolderivate und ihre Darstellungsweisen

Der im voranstehenden Kapitel dargelegten Bedeutung der Indolderivate in der Natur steht eine relativ unvollkommen ausgearbeitete Gewinnungsmethodik gegenüber; insbesondere sind es die Oxy- und Alkyloxyderivate, die wegen ihrer erhöhten Empfindlichkeit gegen Oxydations- und Polymerisations-Agentien nur in wenig befriedigender Weise synthetisch gewonnen werden können. In der Tabelle II sind die in der Literatur bisher bekanntgewordenen Oxy- und Alkyloxy-indolderivate zusammengestellt. Insbesondere interessieren ja die Isatine, die wegen ihrer vielseitigen Verwendung zu Synthesen Bedeutung als Ausgangsmaterialien besitzen, während die Indole, Oxindole, Dioxindole erst in zweiter Linie präparatives Interesse beanspruchen.

Tabelle II.

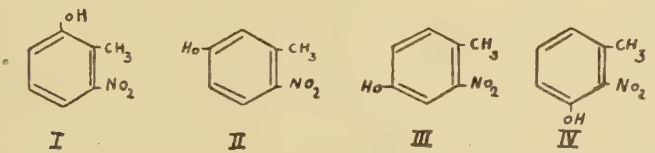
Indolderivate	möglich			bekannt			bekannte Vertreter
	Mono-	Di-	Tri oxy	Mono-	Di-	Tri oxy	
Oxy- u. Alkyloxy-Indole	4	6	4	4	1	—	4-Methoxy-Indol (10) 5-Methoxy-Indol (10) 5-Methoxy-1,3-dimethyl-Indol (31) 5-Äthoxy-1,3-dimethyl-Indol (9) 5-Oxy-2-methyl-Indol (11) 6-Methoxy-1-methyl-Indol (8) 6-Methoxy-Indol (10) 5,6-Demthoxy-N-methyl-Indol (33) 5,6-Dimethoxy-Indol (34)
Oxy- u. Alkyloxy-Dioxindole	4	6	4	2	1	—	5-Methoxy-Dioxindol (16) 7-Methoxy-Dioxindol (13) 6,7-Dimethoxy-Dioxindol (15)
Oxy- u. Alkyloxy-Oxindole	4	6	4	1	1	—	5-Oxy-N-methyl-Oxyindol (22) 5-Äthoxy-N-methyl-Oxindol (21) 6,7-Dimethoxy-Oxindol (15)
Oxy- u. Alkyloxy-Isatine	4	6	4	2	2	—	5-Oxy-Isatin (19) 5-Methoxy-Isatin (16,14) 7-Methoxy-Isatin (13) 7-Methoxy-N-methyl-Isatin (32) 5,6-Metylendioxyi-Isatin (12,15) 6,7-Dimethoxy-Isatin (15) 6-Oxy-7-methoxy-Isatin (18)

Oxy- und Alkyloxy-Indole: Betrachten wir zunächst die Oxy- und Alkyloxy-Indole im Hinblick auf die Darstellungsmethoden, die hier zur Anwendung gekommen sind, so ergibt sich, daß einerseits die E. Fischer'sche Indol-Synthese angewandt worden ist, andererseits O-Amino-benzolderivate mit o-ständiger CH.CO.R-Gruppierung entsprechend dem folgenden Schema:



zum Ring geschlossen wurden. So sind z. B. 6-Methoxy-1-methyl-indole von W. O. Kermak und R. Robinson (8) aus dem m-Methoxy-phenyl-methyl-hydrazon der Brenztraubensäure und das 5-Äthoxy-1,3-dimethyl-indol von E. Stedmann (9) aus dem 5-Äthozy-phenyl-methyl-hydrazon der α-Keto-glutarsäure gewonnen worden. Da o-, m- und p-Anisidine — die Ausgangsmaterialien dieser Synthese — leicht zugänglich sind, ist die Gewinnung der 4 Monoxy-Indole prinzipiell möglich. Leider aber ist der Weg ein relativ langer und wie aus der Veröffentlichung von R. Robinson (8) hervorgeht, sind insbesondere die Umlagerung des Hydrazons zum Indolsystem und die Decarboxylierung der hierbei zunächst erhaltenen Indol-2-carbonsäure sehr subtile Reaktionen. Robinson beschreibt die Umlagerung des Hydrazons ohne Ausbeuteangabe als einen nach vielen vergeblichen Versuchen schließlich befriedigend verlaufenen Prozeß, während die Decarboxylierung, die hier nur mit 55% das gewünschte Indolderivat liefert, später von K. G. Blaikie und W. H. Perkin (10) durch Zersetzen des Ammoniumsalzes auf 75% gesteigert werden konnte.

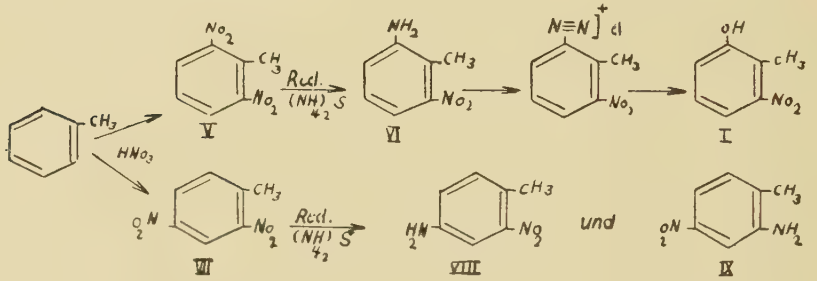
Die für die zweite Methode erforderlichen Ausgangsmaterialien sind die 4 Nitro-Kresole (I), (II), (III), (IV), bei denen die Nitrogruppe o-ständig zur Methylgruppe steht:



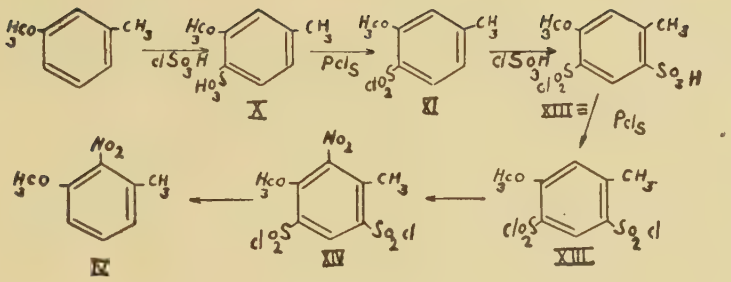
Durch direkte Nitrierung ist diese Stellung der NO_2-Gruppe nur ausgehend von m-Methoxy-toluol zu erreichen. Hierbei bilden sich

nach K. G. Blaikie und W. H. Perkin (10) nur 50% Mononitro-produkte, wovon 30% des 2-Nitro-5-methoxy-toluols (II) ausmachen, der Rest ist das 4-Nitro-5-methoxy-toluol, das für unsere Zwecke unbrauchbar ist.

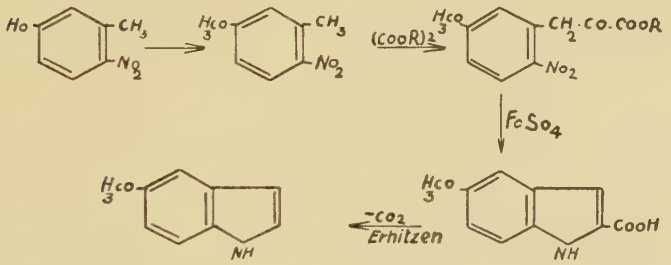
Die drei anderen o-Nitro-Kresole müssen auf, zum Teil recht umständlichen, Wegen dargestellt werden. Das 2-Nitro-6-oxy-toluol (I) hat Ullmann (36) beispielsweise nach folgendem Verfahren dargestellt:



Toluol wird in das Dinitroprodukt übergeführt, das Isomerengemisch getrennt und 2,6 Dinitro-toluol V mit $(NH_4)_2S$ zu VI partiell reduziert; durch Diazotieren und Verkochen der Amino-Gruppe resultiert schließlich (I). Die weitere Verarbeitung des 2,4-Dinitrotoluols VII in der gleichen Weise stößt auf die Schwierigkeiten der Trennung der entstehenden isomeren Nitro-toluidine, nämlich des 2-Nitro-4-amino-toluols VIII und 2-Amino-4-nitrotoluols IX, so daß das 2-Nitro-4-oxy-toluol (III) noch schwieriger zugänglich wird. Die Darstellung des 2-Nitro-3-metoxy-toluols (IV) schließlich steht an Umständlichkeit den anderen Verfahren nicht nach (37). Hier muß das m-Methoxy-toluol zunächst mit chlorsulfonsäure in 1-Methyl-3-methoxy-4-benzolsulfosäure X übergeführt werden, deren Säurechlorid bei wiederholter Behandlung eine weitere So_3H-Gruppe in die 6-Stellung aufnimmt. Das daraus mit PCl_5 zu gewinnende Säurechlorid XIII liefert bei der nunmehr erfolgenden Nitrierung eindeutig das 1-Methyl-2-nitro-3-methoxy-4,6-benzoldisulfochlorid XIV, aus dem durch Abspaltung der SOCl-Gruppen 2-Nitro-3-methoxy-toluol (IV) hervorgeht:

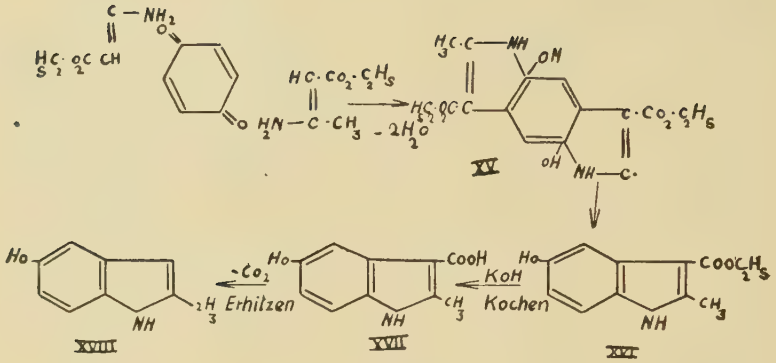


Blaikie und Perkin (10) haben nun ausgehend von den drei Nitro-oxy-toluolen (I), (II) und (IV) auf folgendem Weg die 4-, 5- und 7-Methoxy-Indole hergestellt:



Sowohl die Kondensation mit Oxalester und der Ringschluß zu Indol-α-carbonsäure wie auch deren Decarboxylierung liefern nach den genannten Autoren befriedigende Ausbeuten.

Als eine spezielle Bildungsweise ist die Darstellung von 2-Methyl-5-oxy-Indol XVIII nach C. D. Nenitzescu (11) zu erwähnen. Danach wird Chinon mit β-Amino-crotonsäureester zu XV kondensiert, was sehr glatt verläuft. Wie sich indessen der Autor den Übergang von XV in XVI deutet, ist aus der Zentralblattnotiz (Original rumänisch) nicht zu entnehmen. Offenbar muß bei dieser Umwandlung 1 Mol β-Amino-crotonsäureester wieder abgespalten werden. Weder hier noch bei den weiteren Umsetzungen sind über die Ausbeuten Angaben gemacht:



Wenn man nun den Ester XVI mit Alkali verseift und die gebildete Säure XVII durch Überhitzen über ihren Schmelzpunkt decarboxyliert, so erhält man das 2-Methyl-5-oxy-Indol XVIII.

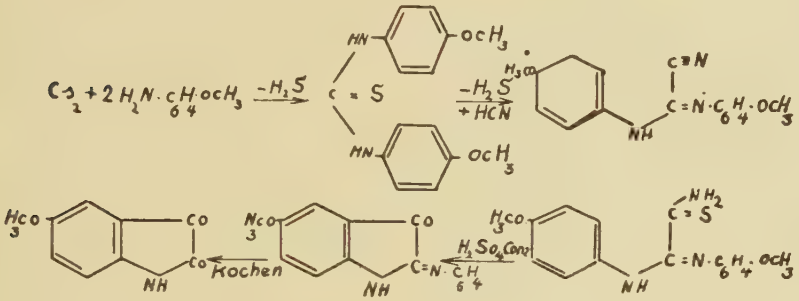
Oxy- und Alkyloxy-Isatine: Bei Darstellung der zwei bekannten Monoxy- und 2 Dioxy-isatine sind folgende 4 Methoden zur Anwendung gekommen:

1. Die oxydative Spaltung der entsprechenden Indigoiden-Farbstoffe mit Salpetersäure;
2. die Sandmeyersche Methode durch Erhitzen von Thiooxanilid mit conc. H_2SO_4 bzw. durch Kondensation entsprechend substituierter Aniline mit Chloralhydrat und Hydroxylamin zu den α-Isatinanilen und deren Spaltung;
3. der Ringschluß, ausgehend von substituierten O-Hydroxylamino-mandelsäuren;
4. die Dehydrierung der entsprechenden Dioxyindole.

Die Oxydation der Alkyloxy-Indigos, die nach der Bayer'schen Methode leicht zugänglich sind, ist bis jetzt nur bei der Darstellung von 5,6-Methylendioxy- (12) und 7-Methoxy-isatin (13) zur Anwendung gekommen. Da über die Ausbeuten in beiden Fällen nichts angegeben wird, ist anzunehmen, daß der durch die Oxy-Gruppen substituierte Benzolkern bei der Oxydation in Mitleidenschaft gezogen wird.

Nach der zweiten Methode, bei der die Methoxy-aniline als Ausgangsmaterialien in Frage kommen, wären prinzipiell alle 4 Oxy-

Isatine darstellbar. Das Verfahren, das von E. F e r b e r (14) auf das 5-Methoxy-isatin XXIV angewandt worden ist und folgende Stufen durchläuft,

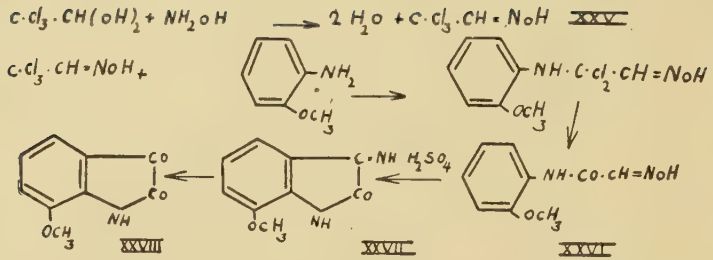


liefert das gewünschte Produkt aber nur in einer Ausbeute von 6%:

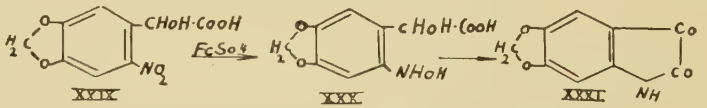
1. Stufe: Darstellung des N,N'-bis-(4-methoxy-phenyl-)-thioharnstoffs XIX aus Schwefelkohlenstoff und p-Anisidin.
2. Überführung von XIX in Oxalsäure-nitril-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) XX mittels basischen Bleicarbonat und KCN.
3. Überführung von XX in Thioxalsäure-amid-(N,N'-bis-p-anisidid-amidin) XXI durch gelbes Schwefelammonium.
4. Überführung von Thioamid XXI in das 5-Methoxy-isatin-p-anisidid XXII durch Einwirkung von conz. H_2SO_4.
5. Verkochen mit Mineralsäuren zum 5-Methoxy-isatin XXIII.

Aus der Tatsache, daß der Autor 1940 eine Verbesserung der Darstellung angestrebt hat, geht hervor, daß das Sandmeyersche Verfahren aus den entsprechenden Aminen mit Chloralhydrat und Hydroxylamin, das von I. R. G e i g y zur Darstellung des 7-Methoxy-isatins in DRP. Nr. 313 725 niedergelegt worden ist, offenbar bei Alkyloxy-isatinen unbefriedigende Ausbeuten liefert. Dieses Verfahren durchläuft folgende Stufen:

Bei geeigneter Temperatur wird O-anisidin in mineralsaurer Lösung mit Chloralhydratoxim XXV in Reaktion gebracht. Das gebildete Isonitrosoacet-o-anisidid XXVI wird durch Erwärmung mit conz. H_2SO_4 in 7-Methoxy-isatin-β-imin XXVII übergeführt, das sich beim Verdünnen der Lösung in das 7-Methoxy-isatin XXVIII umwandelt:

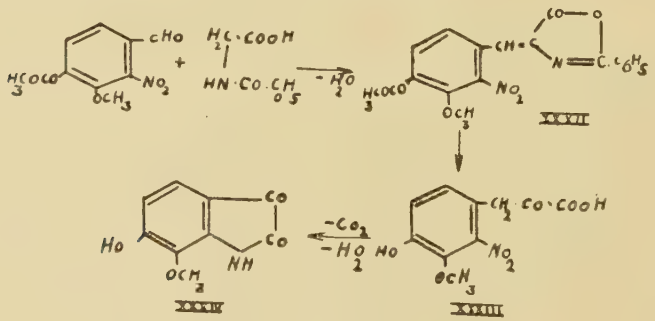


Das dritte Verfahren ist von Galland, Thronley und Robinson (15) zur Darstellung von 5,6-Methylendioxy-isatin XXXI benutzt worden; die genannten Autoren haben 3,4-Methylendioxy-6-nitro-mandelsäure XXIX in ammoniakalischer Lösung mit $FeSO_4$ zu der Hydroxylamin-Verbindung XXX reduziert, die bei der Oxydation mit Luft in alkalischer Lösung mit 70 %iger Ausbeute 5,6-Methylendioxy-isatin XXXI lieferte:



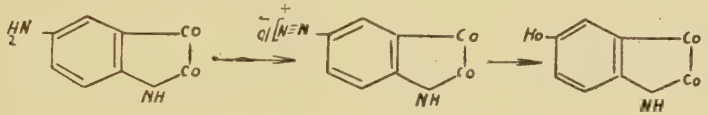
Als Beispiel für die vierte Methode ist die Darstellung von 5-Methoxy-isatin durch Halberkann (16) aus dem entsprechenden Dioxindol, das auf dem weiter unten beschriebenen Wege nach Martinet dargestellt wurde, durch Luftoxydation in salzsaurer Lösung zu erwähnen.

Als eine besondere Bildungsweise für manche Alkyloxy-isatine kommt folgende Methode in Betracht, wonach von Bain, Perkin und Robinson (17) 6,7-Dimethoxy-isatin und von H. Burton (18) 6-Oxy-7-methoxy-isatin dargestellt wurden.



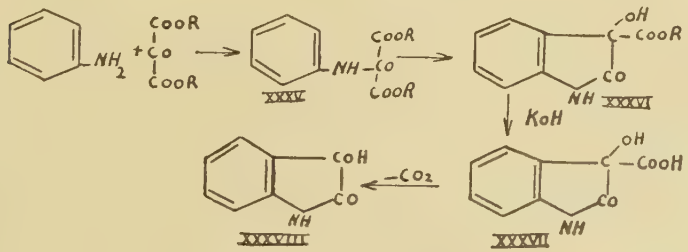
4-Acetoxy-5-methoxy-6-nitro-benzaldehyd wird danach mit Hippursäure zum Azlacton XXXII kondensiert, dieses liefert beim Kochen mit 10%iger NaOH in 60%iger Ausbeute 6-Oxy-6-methoxy-isatin XXXIIII. Es ist anzunehmen, daß das Azlacton XXXII beim Kochen mit NaOH in bekannter Weise 4-oxy-5-methoxy-6-nitro-phenyl-brenztraubensäure XXXIII liefert, welche unter Mitwirkung der o-ständigen Nitrogruppe intramolekulare Oxydation und Reduktion erleidet und so in das Isatin XXXIV übergeht.

Schließlich kann man durch Diazotieren und Verkochen der Amino-isatine, die nach Rupe (39) aus den Nitro-isatinen über die Aminodioxyindole erhalten werden können, zu Oxy-isatinen gelangen. So wurde z. B. 5-Oxy-isatin von M. Hartmann (19) aus 5-Amino-isatin mit 81%iger Ausbeute erhalten:



Oxy- und Alkyloxy-Dioxindole: Von den allgemeinen Methoden zur Darstellung der Dioxindole sind für die in Benzolkern oxy- bzw. alkyloxy-substituierten Vertreter folgende in Anwendung gebracht worden:

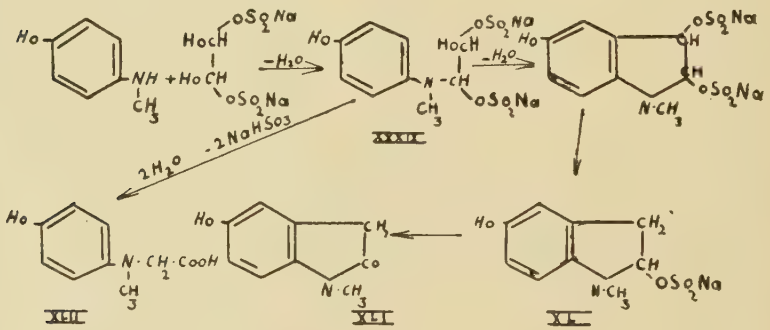
1. Die Methode von Martinet (20), die darin besteht, daß man Mesoxalsäureester mit einem primären oder sekundären Amin in Eisessig zu XXXV kondensiert. Dieses Kondensationsprodukt geht dann mit 30- bis 40%iger Ausbeute unter Ringschluß in Dioxindol-3-carbonsäureester XXXVI über. Seine Verseifung und Decarboxylierung liefert schließlich Dioxindol XXXVIII. Angaben über die Ausbeute an Dioxindol fehlen:



Halberkann (16) hat, von p-Anisidin ausgehend, nach dieser Methode das auch schon zur Isatindarstellung benutzte 5-Methoxy-Dioxindol erhalten.

2. Die Reduktion der Isatine wurde von Galland (15) angewendet, der nach dieser Methode 6,7-Dimethoxy-isatin im Wasser mit Natriumhydrosulfit zu dem entsprechenden Dioxindol reduzierte, über die Ausbeuten aber allerdings keine Angaben macht.

Oxy- und Alkyloxy-Oxindole: Die drei bekannten Oxy- bzw. Alkyloxy-Oxindole, nämlich das 6,7-Dimethoxy-, 5-Oxy-N-methyl-oxindol und sein Aethyläther wurden einerseits durch Weiterreduktion des 6,7-Dimethoxy-dioxindols (Galland, 15) aus dem entsprechenden Isatin, andererseits durch Anwendung einer von O. Hinsberg (21) gefundenen und von A. Dützmann (22) ausgebauten Methode gewonnen. Diese Synthese sei am Beispiel der Darstellung von 5-Oxy-N-methyl-oxindol erläutert. Zu diesem Zwecke wurde N-Methyl-p-aminophenol mehrere Stunden mit Glyoxal-Natriumbisulfit gekocht, wobei intermediär das Zwischenprodukt XXXIX entstand,

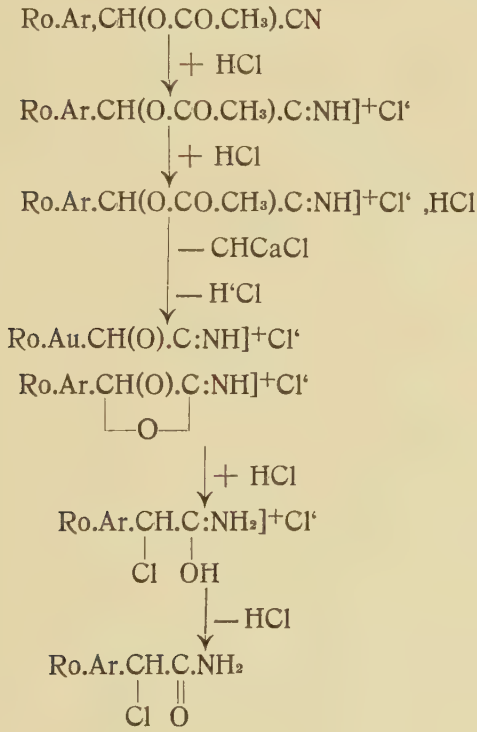


das in geringem Maße unter Ringschluß 5-Oxy-N-methyl-oxindol-schwefligsaures-Natron XL lieferte. Der größte Teil von XXXIX ging aber durch Hydrolyse und Oxydation in p-Oxy-phenyl-methyl-glycin XLII über. Schließlich wurde die Verbindung XL durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in 5-Oxy-N-methyl-oxindol XLII übergeführt.

Die Ausbeuten an XLI bzw. XLII sind sehr klein und betragen im ersten Falle 10 % und im zweiten 20 % der Theorie.

Der neue Weg in die Oxy-Oxindol-Reihe

Von G. Hahn, K. Stiehl und H. J. Schuls (23) ist vor einiger Zeit gefunden worden, daß das 3,4-Dimethoxy-acetyl-mandelsäurenitril beim Einleiten trockenen Chlorwasserstoffgases in seine ätherisch-benzolische Lösung Umlagerung in das α-Chlor-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamid erfährt. Dieser Vorgang, dem von den Autoren folgender Chemismus zugrunde gelegt wird:



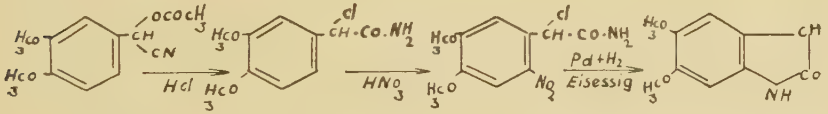
ist deshalb von Bedeutung, weil hierbei in vorzüglicher Ausbeute die in vieler Hinsicht wertvolle Oxy-phenyl-essigsäure-Gruppierung gewonnen wird. Die Darstellung der Homoveratrumsäure z. B., die danach in bequemer und ergiebiger Weise erhalten wird, ist dauernd Gegenstand wissenschaftlicher Bearbeitung gewesen [siehe: H. A. Weidlich (24) bzw. C. Schöpf (25)].

Die Untersuchung des Anwendungsbereichs dieser Umlagerung hat ergeben, daß sie nur auf einen relativ kleinen Teil von Oxy- und alkyloxy-substituierten Acetyl-mandelsäure-nitrilen beschränkt zu sein scheint. Acylierte Oxy-acetyl-mandelsäure-nitrile sind dieser Umlagerung wesentlich schlechter zugänglich als solche acetylierte Cyanhydrine, bei denen die im Benzolkern befindliche Hydroxyl-Gruppen alkyliert sind; ganz bedeutend ist weiterhin der Einfluß der Stellung der Hydroxyl-Gruppen im Benzolkern zur Cyanhydrin-Gruppe, so sind die drei acetylierten Mono-oxy-mandelsäure-nitrile dieser Umlagerung überhaupt nicht zugänglich und von den entsprechenden Methyläthern ist es nur das p-methoxy-acetyl-mandelsäure-nitril. Das o- und m-Produkt erfahren anderweitige Umwandlungen. Von den sechs möglichen Dioxy-acetyl-mandelsäure-nitrilen ist bis jetzt nur das 3,4-Diacetoxy-acetyl-mandelsäure-nitril untersucht, das die Umlagerung nicht zeigt. Von den daraus sich ableitenden 10 Mono-methyl-äthern sind — aus Gründen der Schwerzugänglichkeit der entsprechenden Aldehyde — wiederum nur drei, nämlich das 3-Methoxy-4-oxy-, das 3-Oxy-4-methoxy- und 1-Oxy-3-methoxy-acetyl-mandelsäure-nitril nachgeprüft worden, von denen allein 3-Oxy-4-methoxy-acetyl-mandelsäure-nitril mit 62%iger Ausbeute das entsprechende α-chlor-phenyl-actamid liefert. Von den fünf möglichen Trioxy-acetyl-mandelsäure-nitrilen ist bisher noch keines, dagegen aber das 3, 4, 5-Trimethoxy-acetyl-mandelsäure-nitril untersucht worden, das die Umlagerung ebenfalls mit guter Ausbeute erleidet. Schließlich ist noch 3, 4-Methylendioxy-acetyl-mandelsäure-nitril zu erwähnen, das ebenfalls das α-Chlor- 3, 4-methylendioxy-phenyl-actamid in sehr guter Ausbeute liefert. Im Benzolkern unsubstituierte oder die NO_2-Gruppe tragende Acetyl-mandelsäure-nitrile sind der Umlagerung nicht zugänglich. Ebenso aliphatische Acetyl-cyanhydrine. Soweit also das bisher vorliegende Material eine Aussage gestattet, ist die Gewinnung der Phenylessigsäure-Gruppierung anscheinend auf bestimmte oxy- und alkyloxy-substituierte Vertreter beschränkt, für die bisher die allgemeinen Methoden zum Aufbau der Phenylessigsäure-Gruppierung nicht in Anwendung gebracht werden konnten.

Von den vielen möglichen Umsetzungen, denen die reaktionsfähigen α-Chlor-alkyloxy-phenyl-acetamide unterworfen werden können, haben G. Hahn und H. J. Schuls (26) unter anderen eine Umwandlung in Alkyloxy-Oxindole beschrieben, die immer dann möglich ist, wenn bei der Nitrierung des erhaltenen α-Chlor-alkyloxy-phenyl-acetamids die Nitro-Gruppe o-ständig zur α-Chlor-acetamid-Gruppe eintritt: Diese Konfiguration von Nitro-Gruppe zur

Acetamid-Gruppe ist nur bei einem, nämlich dem m-methoxy-derivat der Monooxy-Reihe, bei drei Vertretern der Dioxy-acetyl-mandelsäure-nitrile und schließlich drei Vertretern der Trioxy-acetyl-mandelsäure-nitrile zu erwarten. Von diesen sind aber nur zugänglich das 3, 4-Dimethoxy- und das 3, 4, 5-trimethoxy-acetyl-mandelsäure-nitril, so daß hierdurch eine weitere Einschränkung erfolgt. Ich habe nur von den bisher zugänglichen α-Chlor-Alkyloxy-phenyl-acetamiden 3,4-Dimethoxy-, 3-Acetoxy-4-methoxy- und 3,4-Methylendioxy-phenyl-acetamide in ihre Nitro-Verbindungen übergeführt. Die Nitrierung hat sich in allen Fällen durch einfaches Eintragen in gekühlte conz. Salpetersäure (sp. 1,4) und Ausfällen mit Eiswasser glatt und quantitativ bewerkstelligen lassen.

Reduziert man nun, wie am Beispiel des α-Chlor-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamides schon von G. Hahn und H. J. Schuls (26) gezeigt worden ist, mit Palladium in Eisessig, so wird nicht nur Chlor gegen Wasserstoff ausgetauscht und die Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduziert, sondern unter Ammoniak-Abspaltung schließt sich gleichzeitig der Ring zum 5,6-Dimethoxy-Oxindol, das in dieser Weise sehr rasch, rein und in vorzüglicher Ausbeute erhalten wird. Der Weg kann durch folgende Reaktionsformeln zum Ausdruck gebracht werden:



Beim Schütteln mit Palladium in Eisessig laufen also folgende drei Reaktionen ab:

1. Ersatz von Chlor durch Wasserstoff,
2. Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe,
3. Ammoniakabspaltung zum Oxindol.

Die Reihenfolge dieser Umsetzungen kann nicht gleichgültig sein für das entstehende Endprodukt. Beispielsweise ist es denkbar, daß der nach 1 entstandende Chlorwasserstoff, wenn er zeitlich vor der Amino-Gruppe gebildet wurde, dieses in das Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenylacetamids verwandeln könnte, wodurch der Ringschluß zum Oxindol unter Umständen verhindert würde. Die Reihenfolge 1—2 würde somit zum Chlorhydrat des O-Amino-phenyl-acetamids führen und nur die Reihenfolge 2-3-1 Oxindol liefern. Wie ich fand, kann man nun tatsächlich sowohl durch Ver-

änderung des Katalysators als auch des Lösungsmittels diese Reihenfolge variieren und hat es in der Hand, ausgehend von α -Chlor-(3,4-demethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid entweder das 5,6-Demethoxy-Oxindol oder das Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamids darzustellen. Die Verallgemeinerung dieser zunächst an diesem einen Beispiel gewonnenen Erkenntnisse erfährt nun insofern Einschränkungen, als es nicht nur auf die Geschwindigkeitsunterschiede der drei genannten Reaktionsabläufe ankommt, sondern auch auf die Leichtigkeit des Oxindolringschlusses, der eine Funktion der Dissoziationskonstanten der verschieden substituierten 0-Amino-phenyl-essigsäuren ist. Je stärker die Basizität der Amino-Gruppe bei gleicher Acidität der Carboxyl-Gruppe, um so leichter wird der Ringschluß eintreten und umgekehrt. Da sich jede Veränderung in der Substitution im Benzolkern auf die Dissoziationskonstanten auswirkt, mußte bei der Übertragung auf andere Beispiele mit verändertem Verlauf gerechnet werden. Ich habe zunächst drei Beispiele in den Kreis der Untersuchungen gezogen, nämlich 1. α -Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid; 2. α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid; 3. α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid.

Reduktion des α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl)-acetamid: Wie oben schon erwähnt wurde, führt die Reduktion mit Palladium nach Adams[1] in Eisessig quantitativ zum 5,6-Dimethoxy-Oxindol; verwendet man aber Platin-schwarz nach Adams bei sonst gleichen Bedingungen, so schieden sich 76 % Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamids gut kristallisiert während der Hydrierung aus, während aus der Eisessiglösung *22 %* 5,6-Dimethoxy-Oxindol isoliert werden konnten. Daß die Ursache dieses verschiedenen Verlaufes in einer Verschiebung der Reihenfolge der genannten drei Reaktionen zu sehen ist, ergab sich daraus, daß praktisch dasselbe Resultat erhalten wurde — nämlich 64 % Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamids neben dem Rest 5,6-Dimethoxy-Oxindol — als ich dem Eisessig von vornherein *2* Mol Chlorwasserstoff zusetzte. Es kommt also nur darauf an, daß jede entstehende Amino-Gruppe ein Mol HCl vorfindet, mit dem sie Chlorhydrat bilden kann, um den Ringschluß zu verhindern. Selbst-

[1] Bei der Übertragung der Katalysator-Darstellung nach Adams, die für Pt gilt, das bei 500—550° geschmolzen werden soll, auf das Pd wurde überstehen, daß dieses bei 600° C den aktivsten Katalysator liefert. Das bisher verwendete Palladium ist daher ebenfalls bei 500—550° C oxydiert worden.

verständlich ist das Ausmaß, in dem der Ringschluß eintritt, bei diesen o-Amino-phenylessigsäuren auch von der Temperatur abhängig. Schon bei kurzem Erwärmen in Eisessig läßt sich auch das Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamids in das 5,6-Dimethoxy-Oxindol überführen; es ist daher zu erwarten, daß man durch Hydrierung bei tieferer Temperatur die Bildung des Chlorhydrats des 6-Amino-phenyl-acetamids noch weiter wird begünstigen können.

Daß auch das Lösungsmittel den Hydrierverlauf durch Verschiebung der Reihenfolge beeinflussen kann, zeigte der Versuch mit Palladium in Methanol als Lösungsmittel. Hierbei wurden 77 % Chlorhydrat den 6-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-acetamids, der Rest als 5,6-Dimethoxy-Oxindol isoliert, das heißt, in Methanol ist die Reihenfolge ebenfalls 1—2.

Reduktion des α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids: Beim α-Chlor-(3,4-methylendioxy - 6-nitro - phenyl-)-acetamid scheint die Tendenz zum Oxindol Ringschluß wesentlich größer zu sein als bei dem α-Chlor-(-3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid; trotzdem sind die geschilderten Katalysator- und Lösungsmittel-Einflüsse auch hier vorhanden, wenngleich, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, in allen Fällen die Oxindol-Bildung bevorzugt erscheint:

Tabelle 3:

Katalytische Reduktion des α-Chlor-(-3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids in:

	Ausbeute an Oxindol:	Ausbeute an Chlorhydrat des 6-amino-phenyl-acetamids:
Eisessig mit Pd	98 %	—
Eisessig mit Pd + 2 HCl	25 %	72 %
Eisessig mit Pt	21 %	76 %
Eisessig mit Pt + 2 HCl	15 %	80 %
Methanol	11 %	77 %

Katalytische Reduktion des α-Chlor-(-3,4-Methylen-dioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids in:

	Ausbeute an Oxindol:	Ausbeute an Chlorhydrat des 6-amino-phenyl-acetamids:
Eisessig mit Pd	98 %	—
Eisessig mit Pd + 2 HCl	78 %	15 %
Eisessig mit Pt	88 %	7 %
Eisessig mit Pt + 2 HCl	73 %	22 %
Methanol	30 %	51 %

Mit Palladium in Eisessig wird wieder quantitativ das Oxindol erhalten. Zusatz von 2 Mol HCl läßt indessen mit 15 % Ausbeute das Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-methylendioxy-phenyl-acetamids entstehen, während 78 % in das 5,6-Methylendioxy-Oxindol übergehen. Auch mit Platin in Eisessig mit und ohne HCl-Zusatz wird die Ausbeute an Chlorhydrat nicht erhöht. Am besten sind dessen Bildungsbedingungen gegeben, wenn man in Methanol mit Palladium hydriert, wobei sich 51 % des Chlorhydrates neben 30 % des Oxindols bilden.

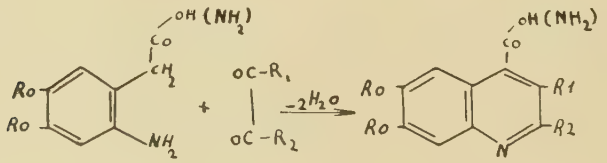
Reduktion des α-Chlor-(-3-Acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-) acetamids: Wie sehr das Reaktionsprodukt von dem Substituenten im Benzolkern abhängig ist, zeigt das Beispiel des α-Chlor-(-3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids. Hier spielt sich außer den oben genannten Reaktionen 1 (Ersatz von Chlor durch Wasserstoff) und 2 (Reduktion der NO_2-Gruppe zur Amino-Gruppe) noch die Hydrolyse dieser gebildeten Amino-Gruppe, also ihr Ersatz durch Hydroxyl ab. Offenbar wird die durch Reduktion entstandene Amino-Gruppe durch die p-ständige Hydroxyl- bzw. Acetoxy-Gruppe in ihrer Basizität so herabgesetzt, daß überhaupt kein Ringschluß zum Oxindol mehr eintritt. Mit Palladium in Eisessig mit und ohne Chlorwasserstoffzusatz wird ausschließlich das 3-Acetoxy-4-methoxy-6-oxy-phenyl-acetamid erhalten. Auch mit Platin in Eisessig mit und ohne Chlorwasserstoffzusatz konnte keine Änderung dieses Ergebnisses erzielt werden. Mit Palladium in Methanol allein ergaben sich Anhaltspunkte dafür, daß das Chlorhydrat des Amins noch nicht der Hydrolyse anheimgefallen war, denn das als Gemisch erhaltene Reaktionsprodukt enthielt noch Cl, wandelte sich aber schon beim Umkristallisieren ebenfalls in 3-Acetoxy-4-methoxy-6-oxy-phenyl-acetamid um.

Es lag nun nahe, die erhaltenen Chlorhydrate der 6-Amino-alkyloxy-phenyl-acetamide in die bisher nur schwer zugänglichen O-Amino-phenyl-essigsäuren überzuführen. Lange Zeit hindurch hat man ja o-Amino-phenyl-essigsäure für nicht existenzfähig betrachtet, erst die Untersuchungen von Neber (27), der o-Nitro-phenyl-essigsaures Barium mit Ferrosulfat und Alkali reduzierte und durch vorsichtiges Ansäuern die freie o-Amino-säure erhielt, zeigten, daß diese eine durchaus faßbare Substanz ist, mit der eine Reihe von Reaktionen sowohl der Carboxyl- als auch der Amino-Gruppe durchführbar sind. Nach diesem Neber'schen Verfahren ist bisher nur die 2-Amino-3,4-dimethoxy-phenyl-essigsäure von R. Robinson (15) dargestellt worden. Die relative Leichtigkeit, mit der mir hier substituierte 6-Amino-alkyloxy-phenyl-acetamide in die Hände fielen, veranlaßten mich, durch alkalische Verseifung der Amide die Darstellung der freien 6-Amino-alkyloxy-phenyl-essigsäuren zu versuchen. Mit kalter Soda ließen sich zunächst aus den Chlorhydraten in quantitativer Ausbeute die gut kristallisierten freien 6-Amino-alkyloxy-phenyl-acetamide gewinnen. Mit Alkali oder Soda findet die Ammoniak-Entwicklung dann aber erst bei Temperaturen von 70° C aufwärts statt, bei denen sich trotz der alkalischen Lösung schon der Ringschluß zum Oxindol vollzieht. Um daher zu den freien 6-Amino-alkyloxy-phenyl-essigsäuren zu gelangen, mußte ein anderer Weg eingeschlagen werden. Schon G. Hahn und H. J. Schuls (35) haben ja gezeigt, daß man in den α Chlor-alkyloxy-phenyl-acetamiden das Chlor durch Wasserstoff ersetzen kann, wenn man mit Palladium in Chloroform hydriert. Die daraus hervorgehenden Alkyloxy-phenyl-acetamide lassen sich mit sehr guten Ausbeuten zu den Alkyloxy-phenyl-essigsäuren verseifen, die ihrerseits genau so leicht nitriert werden können wie die α-Chlor-alkyloxy-phenyl-acetamide. Man kann auch die Alkyloxy-phenyl-acetamide nitrieren und dann erst zu 6-Nitro-alkyloxy-phenyl-essigsäuren verseifen.

Um direkt zu den 6-Amino-alkyloxy-phenyl-essigsäuren zu gelangen, habe ich nach beiden Methoden die 3,4-Dimethoxy-6-nitro- und 3,4-Methyldioxy-6-nitro-phenyl-essigsäure dargestellt. Es war anzunehmen, daß ihre Hydrierung bei Gegenwart von Chlorwasserstoff oder in methanolischer Lösung nach den Erfahrungen verlaufen würden, die ich bei den α-Chlor-alkyloxy-phenyl-acetamiden gesammelt hatte. Um das Verhalten der unsubstituierten o-Nitro-phenyl-essigsäure zu studieren, wurde auch diese der Hydrierung unterworfen. In Übereinstimmung mit meiner Erwartung führte die katalytische Hydrierung mit Palladium in Eisessig bei Gegenwart von Chlorwasserstoff sowohl bei der o-Nitro-phenyl-essigsäure als

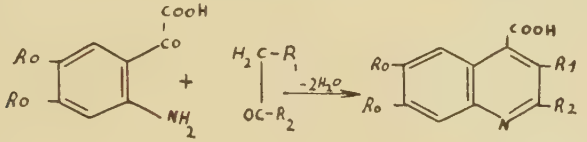
auch bei den 6-Nitro-alkyloxy-phenyl-essigsäuren zu den Chlorhydraten der o-Amino-phenyl-essigsäuren, die als gut kristallisierte Produkte während der Hydrierung ausfallen. Die Chlorhydrate sind natürlich auch wieder thermolabil in dem Sinne, daß sie beim Erwärmen auch der wässerigen Lösung in die Oxindole übergehen. Die Infreiheitsetzung der o-Amino-säuren aus ihren Chlorhydraten ist daher eine Operation, die trotz der Schwerlöslichkeit der Aminosäuren in Wasser nur mit Verlusten durchführbar ist.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, kann man die 6-Nitrophenyl-essigsäuren in Methanol mit Palladium hydrieren; selbstverständlich müssen die vom Katalysator befreiten methanolischen Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur also im Vakuum zur Trocknung gebracht und die zurückbleibenden Amino-phenyl-essigsäuren möglichst ohne zu erhitzen umkristallisiert werden. P. W. Neber (27) gibt zwar an, daß man o-Amino-phenyl-essigsäure aus heißem Wasser umkristallisieren kann, nach meinen Erfahrungen gehen dabei aber beträchtliche Teile in Oxindol über. Absolut rein und quantitativ erhält man die o-Amino-phenyl-essigsäuren besser, wenn man sie in Methanol löst und mit Benzol fällt. Entsprechend der Angaben von Neber über die Reaktionen der O-Amino-phenyl-essigsäuren zeigen auch die von mir durch katalytische Reduktion dargestellten 6-Amino-alkyloxy-phenyl-essigsäuren sowohl die Reaktionen der Carboxyl- wie auch der freien Amino-Gruppe. Besonders charakteristisch und beweisend für die freie Amino-Gruppe ist die Diazotierung und Kuppelung mit β-Naphtol, die in allen drei Fällen zu leuchtend roten Azofarbstoffen führt. Die darin vorhandene freie Carboxyl-Gruppe gab sich in der Löslichkeit des Farbstoffes in Soda und seiner Wiederausfällbarkeit mit Säuren zu erkennen. Kondensationsreaktionen dieser 6-Amino-alkyl-oxy-phenyl-acetamide und -essigsäuren mit Reaktionspartnern, die die Gruppierung CO-CO enthalten und im Sinne der Gleichung:



zu Chinolin- γ-carbonsäuren führen, habe ich noch keine vorgenommen, da sie den Rahmen der mir gesteckten Aufgabe überschritten.

Außer dieser Möglichkeit, zu den Chinolin-γ-carbonsäuren zu gelangen, besteht der von Pfitzinger (28) zuerst beschrittene Weg der Kondensation der Isatinsäuren mit Stoffen, die die Gruppierung -CO-CH_2- enthalten und im Sinne folgenden Schemas verlaufen:

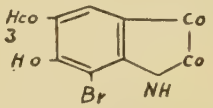


Um die nach meinem Verfahren zugänglichen oxy- bzh. alkyloxy-Oxindole dieser Synthese zugänglich zu machen, bedurfte es ihrer Umwandlung in die entsprechende Isatine. Theoretisch existieren hier folgende Möglichkeiten:

1. Man kann nach Stollé (29) die Oxdinole in die 3,3'-Dihalogen-Oxindole verwandeln und diese mit Alkali zum Isatin verseifen.
2. Man kann das Oxindol mit p-Nitroso-dimethyl-anilin oder mit salpetriger Säure kondensieren und dann mit Säuren spalten.
3. Das 3-Isonitroso-Oxindol kann nach Bayer (30) zunächst in das 3-Amino-Oxindol verwandelt werden, dessen Verseifung bei Gegenwart von Oxydationsmitteln wie Eisen-III-Chlorid, Kupfer-II-Chlorid oder salpetriger Säure Isatin liefert.

Wie immer Komplikationen auftreten, wenn man Methoden, die am unsubstituierten Benzol ausgearbeitet sind, auf oxy- bzw. alkyloxy-Benzole überträgt, so zeigte sich auch hier, daß lediglich die letzte Methode der Reduktion zu Amino-Verbindung und deren oxydative Spaltung anwendbar ist. Beim 5,6-Dimethoxy-oxindol führte die Einwirkung von Brom in Chloroform nur in der Siedehitze beim längeren Kochen zur Substitution; Bedingungen, unter denen aber gleichzeitig der sich entwickelnde Bromwasserstoff die Spaltung einer Methoxyl-Gruppe herbeiführte und außerdem eine Kernsubstitution durch Brom stattfand. Dieses zunächst entstehende, nicht faßbare Tribrom-Oxindol konnte durch Kochen mit Alkali und Ansäuern mit Salzsäure in das entsprechende Isatin übergeführt werden. Die dunkelroten Nadeln des Isatins zeigen die charakteristischen Farberscheinungen beim Lösen in Alkali. Zunächst tritt eine tiefe rotviolette Färbung auf, die in der Kälte nach einiger Zeit, beim Kochen sofort in ein helles Gelb umschlägt. Da beim Schütteln mit Luft keinerlei Oxydationserscheinungen wahrzunehmen waren, nehme ich

an, daß kein p-amino-phenol in der Isatinsäure vorliegt, also die in der 6-Stellung stehende Methoxylgruppe gespalten worden ist. Wenn das Brom nachträglich eingetreten sein sollte, dann würde dies wahrscheinlich in der 7-Stellung erfolgt sein, so daß dem erhaltenen Isatin die Formel eines 5-Methoxy-6-oxy-7-Brom-isatins zukäme:



Bei 5,6-Methylendioxy-Oxindol führte die unter den gleichen Bedingungen vorgenommene Brom-Einwirkung zu einem Gemisch undefinierbarer Stoffe, aus denen sich mit 2n-Natronlauge kein Isatin gewinnen ließ. Auch die direkte Hydrolyse der p-Nitroso-dimethylanilin-Kondensationsprodukte, die an sich schon schwer darstellbar sind, verliefen unbefriedigend. Dagegen ist die Darstellung des 3-Isonitroso-alkyloxy-Oxindols in beiden Fällen mit guter Ausbeute möglich. Auch hier führte die direkte Hydrolyse nicht zum Ziel. Auch die katalytische Hydrierung machte zunächst Schwierigkeiten, gelang aber schließlich durch Zutropfen der ameisensauren Lösung der Isonitrosoverbindung zum Katalysator bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure mit 90%iger Ausbeute. Die Empfindlichkeit der erhaltenen 3-Amino-alkyloxy-Oxindole zeigte sich schon in der Farbänderung ihrer zunächst farblosen Lösungen beim Zusammenbringen mit Luft. Vom Katalysator filtriert, müssen sie daher nach vorhergehender Neutralisation der Schwefelsäure sofort in die Chlorhydrate übergeführt werden, die sich als gut kristallisierte Verbindungen fassen lassen. Ihre Umwandlung in Isatine ist dann ebenfalls durch einfaches Kochen mit 2n-Natronlauge bei Luftzutritt möglich. Auf diese Weise habe ich sowohl das 5,6-Dimethoxy- als auch 5,6-Methylendioxy-isatin mit sehr guter Ausbeute dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß dieser Weg, ausgehend von der Umlagerung der Alkyloxy-acetyl-mandelsäuren, wenn er auch wegen der eingangs erwähnten Einschränkungen kein allgemeingültiger sein kann, doch in relativ einfacher Weise und mit guten Ausbeuten zu einer Anzahl wichtiger und bisher schwer zugänglichen Substanzen führt. Hierzu gehören die Alkyloxy-phenyl-essigsäuren (z. B. Homoveratrumsäure) und nunmehr auch Alkyloxy-o-Amino-phenyl-acetamide und -phenyl-essigsäuren, deren Verwendbarkeit zum Aufbau von Chinolin-γ-carbonsäuren noch aussteht, während für die erhaltenen Alkyloxy-isatine schon als sichergestellt angesehen werden darf.

Praktischer Teil

3-Oxy-4-methoxy-mandelsäurenitril. 90 g Isovanilin (Schmp. 110° C) wurden bei 50° C in einer Lösung von 73 g $NaHSO_3$ in 400 ccm Wasser gelöst, auf 0° C abgekühlt und zu dem so entstandenen Brei der Bisulfitverbindung unter starkem Rühren 78 g KCN (2 Mol) in 105 ccm Wasser eingetropft, wobei die Temperatur 0° C nicht überschritt. Es wurde 20 Minuten weitergerührt, mit 2n Schwefelsäure neutralisiert und das, anfangs oft ölig, abgeschiedene Cyanhydrin mit Aether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Chlorcalcium getrocknet und der Aether abgedampft. Ausbeute: 103 g (97 % der Theorie). Schwach gelb gefärbtes, kristallines Produkt. Schmp. 99—100° C.

Der Körper zersetzt sich beim Stehen, ebenso zum Teil beim Umkristallisieren und wird daher am besten sofort acetyliert. Leicht löslich in Methanol, Aether, Aceton, Aethanol, wäss. Alkali (unter Gelbfärbung); schwer löslich in Essigester, Chloroform, Benzol, Eisessig; unlöslich in Petroläther, Wasser, wäss. Mineralsäuren; umkristallisierbar Benzol oder Chloroform (lanzettförmige Kristalle).

3-Acetoxy-4-methoxy-acetylmandelsäurenitril. 91 g frisch dargestelltes, rohes Cyanhydrin vom Schmelzpunkt 85—93° wurde mit 500 ccm Essigsäureanhydrid und 50 g geschmolzenem Natriumacetat zwei Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wurde dann im Vakuum auf dem Wasserbad möglichst vollständig abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser und viel Aether aufgenommen, die ätherische Lösung nach Zerstörung des noch vorhandenen Anhydrids mit Wasser nachgewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und der Aether abgedampft. Der Rückstand wurde über Nacht im Vakuum-Exikkator über Aetzkali stehen gelassen, wobei er fest wurde. Erhalten: 133 g (100 % der Theorie). Die Substanz wurde — gegebenenfalls nach dem Pressen auf Ton — aus Essigester-Petroläther umgelöst. Erhalten: 70—75 % der Theorie. Schmelzpunkt 84°, farblos.

Leicht löslich in Methanol,, Aethanol, Essigester, Aceton, Chloroform, wäss. Alkali; schwer löslich in Aether; unlöslich in Petrol-

äther, Wasser, Mineralsäuren; umkristallisierbar Essigester-Petroläther.

3,063 mg Substanz: 0,140 ccm N_2 (24,5° C, 763 mm Hg)
$C_{13}H_{13}O_5N$ (263,11) Ber.: N 5,32.
Gef.: N 5,27.

α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-phenyl)-acetamid. 50 g 3-Acetoxy-4-methoxy-acetylmandelsäurenitril von Schmp. 81—84° wurden in 350 ccm abs. Benzol gelöst und fünf Tage lang HCl-Gas eingeleitet; die Lösung wurde mit zunehmender Sättigung dunkelbraun, ohne daß sich Kristalle abschieden. Das Benzol wurde auf dem Wasserbade völlig abgedampft, der ölige, etwas nach HCl-Gas riechende, Rückstand im Vakuumexsikkator über Aetzkali über Nacht stehen gelassen, schließlich aus warmem Essigester und Petroläther umgelöst. Ausbeute: 31,7 g (= 62 % der Theorie). Schmp. 124° C. Nach dreimaliger Umkristallisation: Schmp. 135—136° C. Farblose Nadeln.

Löslich in Aceton, Benzol (heiß), Chloroform, Eisessig; Essigester (kalt weniger), Methanol, Wasser (heiß), wäss. Alkalien und Mineralsäuren; schwer- bzw. unlöslich in Aether, Benzol (kalt), Petroläther, Wasser (kalt).

4,543 mg Substanz: 8,510 mg CO_2 1,980 mg H_2O
12,066 mg Substanz: 6,840 mg AgCl
$C_{11}H_{12}O_4NCl$ (257,56) Ber.: C 51,25; H 4,70; Cl 13,77.
Gef.: C 51,08; H 4,88; Cl 14,04.

α-Chlor-(3,4-dimethoxy-phenyl-)-acetamid. 100 g schmelzpunktreines 3,4-Dimethoxy-acetyl-mandelsäure-nitril wurden in 500 ccm abs. Benzol gelöst, 300 ccm abs. Äther zugefügt und bei gewöhnlicher Temperatur trockenes HCl-Gas eingeleitet. Die Apparatur war durch ein $CaCl_2$-Rohr abgeschlossen. Aus der sich allmählich braunrot färbenden Lösung begannen sich mit zunehmender Sättigung im Laufe eines Tages Kristalle auszuscheiden. Nach 5×24 Stunden wurde die Lösung mit den Kristallen aus einem Wasserbade von 40—50° C. bei schwachem Saugen bis auf einen kleinen Rest abgedampft. Sehr bald begannen sich die feinen Nadeln des Chloracetamids auszuscheiden, die allmählich den Kolbeninhalt zum Brei verdickten. Sie wurden abgesaugt, mit kaltem abs. Benzol farblos gewaschen. Für die weiteren Umsetzungen ist dieses Rohprodukt rein genug. Durch Auflösen in wenig trockenem, siedendem Chloroform und Ausfällen mit abs. Benzol kann es gereinigt werden. Besonders reines Produkt wurde durch Umkristallisation aus dem

siedenden abs. Benzol (1,9 g aus ca. 35 ccm) erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. 145° C. Ausbeute: 32 g Rohprodukt (94 % der Theorie).

Leicht löslich in Aceton, Acetessigester, Benzol (sied.), Chloroform (heiß etwas schwer), Eisessig, Essigester, wäss. Mineralsäuren und Alkalien unter Verseifung; schwer löslich bzw. unlöslich in Äther, Benzol (kalt), Ligroin, Petroläther.

Beständigkeit: Das reine Produkt ist gut verschlossen längere Zeit haltbar, erst nach Monaten ist an der Färbung, dem Geruch nach HCl und dem gesunkenen Schmelzpunkt die Zersetzung wahrzunehmen.

3,825 mg Subst.: 7,39 mg CO_2 1,840 mg H_2O
$C_{10}H_{12}O_3NCl$ (229,45) Ber.: C 52,28; H 5,27.
Gef.: C 52,69; H 5,38.

α-Chlor-(3,4-methylendioxy-phenyl-)-acetamid. Die Lösung von 25 g 3,4-methylendioxy-acetyl-mandelsäurenitril in einem Gemisch von 125 ccm über Natrium getrocknetem Benzol und 65 ccm abs. Äther wurde bei gewöhnlicher Temperatur mit trockenem HCl-Gas gesättigt, wobei das Einleitungsgefäß nach außen durch aus $CaCl_2$-Röhrchen gegen Feuchtigkeit abgeschlossen war. Sehr bald begann sich die Lösung braun-rot zu färben und es schied sich ein Öl ab, aus dem alsbald große Drusen kristallisierten; diese waren an der Luft zerfließlich und stellten wahrscheinlich das Nitriliumchlorid mit einem weiteren Molekül HCl oder bereits das Iminohydriniumchlorid dar. Nach drei- bis viertägigem Stehen wurde das Lösungsgemisch aus einem Wasserbad von 40—50° C unter schwachem Saugen bis auf einen kleinen Rest abgedampft. Hierbei gingen die ausgeschiedenen Kristalle in Lösung und mit fortschreitendem Abdampfen begannen sich die feinen Nadeln des α-Chlor-(3,4-methylendioxy-phenyl-)-acetamids auszuscheiden. Nach guter Kühlung wurden diese abgesaugt, mit kaltem abs. Benzol farblos gewaschen und auf Ton über Ätzkali getrocknet. Das Produkt wurde durch Lösen in heißem, getrocknetem Chloroform und Fällen mit abs. Benzol gereinigt. Ausbeute: 22,2 g Rohprodukt (91 % der Theorie), 17,1 g reines Produkt (71 % der Theorie). Besonders rein wird die Substanz durch Umkristallisieren aus Benzol (1 g aus ca. 40 ccm) erhalten. Schmelzpunkt 107° C.

Löslich in Aceton, Benzol (heiß), Chloroform (kalt etwas schwerer), Eisessig, Essigester, Methanol; schwer bzw. unlöslich in Äther, Benzol (kalt), Ligroin, Petroläther.

4,892 mg Subst.: 9,100 mg CO_2 1,720 mg H_2O
9,720 mg Subst.: 6,450 mg AgCl.
$C_9H_8O_3NCl$ (213,53) Ber.: C 50,58. H 3,78. Cl 16,60
Gef.: C 50,73. H 3,93. Cl 16,42.

α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid. 20 g α-Chlor (3-acetoxy-4-methoxy-phenyl-)-acetamid wurde portionsweise in 90 ccm mit Eis-Kochsalzmischung gut gekühlte HNO_3 (sp. 1,4) unter kräftigem Rühren eingetragen. Nachdem alles eingetragen und gelöst war, wurde noch eine Stunde in der Kältemischung gelassen, dann herausgenommen, unter andauerndem Reiben sehr langsam mit 180 g Eis in kleinen Stükken versetzt; der Reinheitsgrad des Nitro-Produktes hängt sehr von der Sorgfalt dieses Abscheidens ab. Gegen Ende der Verdünnung mit Eiswasser beginnt sich das NO_2-Produkt kristallin abzuscheiden. Nach einstündigem Stehen in der Kältemischung wurde abgesaugt und auf Ton gepreßt. — Ausbeute: 17 g (72% der Theorie). Schmelzpunkt 120—125° C unter Zersetzung. In kaltem Essigester gelöst und mit Petroläther langsam gefällt, kristallisierten farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 137° C. Ausbeute: 16 g (68% der Theorie).

Leicht löslich in Aceton, Methanol, Aethanol, Eisessig, Essigester; schwer löslich in Wasser (kalt); unlöslich in Benzol, Petroläther, Chloroform, Äther; ukb.: aus Essigester (kalt) und Petroläther.

Die Substanz wird beim Erwärmen in Lösungsmitteln schon langsam zersetzt. Ebenso beim Liegen an der Luft. Auch in reinstem Zustande tritt beim verschlossenen Aufbewahren nach etwa 3 Monaten Essigsäuregeruch auf.

2,990 mg Substanz: 0,238 ccm N_2 (23° C 769 mm Hg)
$C_{11}H_{11}O_6N_2Cl$ (302,54) Ber.: N 9,26.
Gef.: N 9,28.

α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid. 50 g α-Chlor-(3,4-dimethoxy-phenyl-)-acetamid wurden allmählich in 250 ccm eisgekühlte konz. Salpetersäure (D = 1,4) eingetragen, worin es sich schnell unter Erwärmung und Gelbfärbung der Säure löste. Schon nach kurzer Zeit begannen sich aus der Lösung gelbe Kristalle auszuscheiden, die durch langsames Hinzufügen von 250 ccm Eiswasser vollkommen ausgefällt wurden. Sie wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und durch Umkristallisation aus siedendem Aceton (1 g aus ca. 50 ccm) gereinigt. — Ausbeute: 40 g (67% der Theorie). Schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 186° C unter Zersetzung.

Löslich in Aceton (heiß), Eisessig (kalt etwas schwerer), Methanol (heiß), Wasser (heiß nicht sehr); schwer- bzw. unlöslich in Aceton (kalt etwas löslich), Äther, Methanol (kalt etwas löslich), Petroläther, Wasser (kalt).

5,371 mg Subst.: 8,595 mg CO_2 1,880 mg H_2O
2,827 mg Subst.: 0,256 ccm N_2 (23,5% 752 mm Hg)
10,980 mg Subst.: 5,705 mg AgCl
$C_{10}H_{11}O_5N_2Cl$ (274,56) Ber.: C 43,71. H 4,04. N 10,20. Cl 12,91
Gef.: C 43,64. H 3,92. N 10,32. Cl 12,85.

α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid. 73 g α-Chlor-(3,4-methylendioxy-phenyl-)-acetamid wurden unter kräftigem Schütteln portionsweise in 365 ccm, mit Eis-Kochsalz Kältemischung gekühlter Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) eingetragen. Nachdem alles eingetragen und gelöst war, wurde noch eine Stunde in der Kältemischung gelassen, dann herausgenommen und sehr langsam mit 365 g Eis ausgefällt. Gegen Schluß der Fällung kristallisiert der Nitrokörper beim Reiben mit dem Glasstabe. Es wurde noch eine Stunde in der Kältemischung stehen gelassen, abgesaugt, mit wenig Eiswasser dreimal nachgewaschen und auf Ton getrocknet. — Ausbeute: 86 g (97% der Theorie). Schmelzpunkt 145—150° C unter Zersetzung.

Aus siedendem Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 54,7 g (62% der Theorie), Schmelzpunkt 168° C. Farblose lange Nadeln. Wird an der Luft gelb. Alkalien und Säuren bewirken Zersetzung.

Leicht löslich in Aceton, Methanol, Aethanol, Eisessig; schwer löslich in Wasser (kalt), Essigester; unlöslich in Petroläther, Äther, Chloroform, Benzol; umkristallisierbar Aceton (kalt) und Petroläther.

2,992 mg Sust.: 0,267 ccm N_2 (22° C, 743 mm Hg)
$C_9H_7O_5N_2Cl$ (258,51) Ber.: N 10,84.
Gef.: N 10,10.

Katalytische Reduktion des α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids:

1. Mit Pd[1] in Eisessig zu 5,6-Dimethoxy-Oxindol: 7 g α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 500 ccm Eisessig gelöst und mit der vorhydrierten Suspension von 0,5 g nach Adams dargestelltem Palladium-Katalysator in 20 ccm Eisessig in einer Schüttelente der Hydrierung unterworfen.

[1] Versehentlich ist das Pd-schwarz nach der Vorschrift von Adams nicht bei 600°, wie dort empfohlen, bereitet worden, sondern auch bei 500—550°.

Die Wasserstoffaufnahme erfolgte anfangs recht schnell, um gegen Ende langsamer zu werden. Nach drei bis vier Stunden war die für eine Reaktion mit 4 Mol. Wasserstoff berechnete Gasmenge aufgenommen. Vom Katalysator abgesaugt, wurde das Filtrat im Vakuum auf dem Wasserbad vollkommen eingedampft und der kristalline Rückstand zur Entfernung des gebildeten Ammoniumacetats mit wenig kaltem Wasser verrührt. Das ungelöst gebliebene Oxindol wurde abgesaugt und durch Umkristallisieren aus siedendem Essigester, dem zur Entfärbung etwas Tierkohle zugesetzt wurde, gereinigt. Ausbeute: 32 g Rohprodukt (100% der Theorie), 26 g reines Produkt (81 % der Theorie). Lanzettförmige Blättchen vom Schmelzpunkt 204—205° C.

Leicht löslich in Chloroform, Aceton, Eisessig, Wasser (heiß), NaOH (mit gelber Farbe in der Hitze); schwer löslich in Methanol, Aethanol, Essigester, Benzol, Wasser (kalt); unlöslich in Petroläther, Äther; umkristallisierbar: Essigester (heiß).

Bei der Behandlung des Oxindols mit conc. HNO_3 findet unter Gasentwicklung und Rotfärbung Oxydation statt; $KMnO_4$ Lösung wird bei gewöhnlicher Temperatur sofort entfärbt.

5,060 mg Subst.: 11,545 mg CO_2 2,590 mg H_2O
3,018 mg Subst.: 0,190 ccm N_2 (19,5° C 761 mm Hg)
$C_{10}H_{11}O_3N$ (193,09) Ber.: C 62,15. H 5,74. N 7,25.
Gef.: C 62,26. H 5,73. N 7,36.

2. Mit Palladium in Eisessig mit 2 Mol HCl: 2 g α-Chlor-(-3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 200 ccm Eisessig gelöst, 1,1 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig (2 Mol) zugesetzt, und mit vorhydrierten Aufschlemmung von 1 g Pd (nach Adams) in 50 ccm Eisessig unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt (Wasserstoffaufnahme: 700 ccm (20° C, 740 mm), Theorie 715 ccm. Mit fortschreitender Hydrierung fiel ein farbloses Produkt aus, das sich als Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-acetamids erwies.

Ausbeute: 1,3 g (72% der Theorie). Schmelzpunkt 214° C (Methanol).

Die vom Katalysator und Chlorhydrat abfiltrierte Lösung wurde zur Trocknung gedampft, der Rückstand aus heißem Methanol umkristallisiert. Erhalten: 0,45 g (25% der Theorie) 5,6-Dimethoxy-Oxindol. Schmelzpunkt 204—205° C.

3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-acetamid. 3 g Chlorhydrat des (3,4-dimethoxy-6-amino-phenyl-)-acetamids wurden

mit 25 ccm 2n Sodalösung übergossen; das Chlorhydrat ging sofort in Lösung. Kurz darauf fielen farblose, sehr gut ausgebildete prismenförmige Kristalle aus. Nach 30 Minuten Stehen im Eis wurden sie abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute: 2,2 g (87% der Theorie). Schmelzpunkt 147° C (aus Essigester).

Leichtlöslich in Aceton, Methanol, Aethanol, Eisessig; schwer löslich in Essigester, Chloroform; unlöslich in Petroläther, Äther, Benzol; umkristallisierbar aus heißem Essigester.

2n NaOH löst mit brauner Farbe, beim Kochen Ammoniakentwicklung.

4,667 mg Subst.: 9,765 mg CO_2 2,770 mg H_2O
$C_{10}H_{14}O_3N_2$ (210,10). Ber.: C 57,14. H 6,66.
Gef.: C 57,13. H 6,60.

Versuche zur Darstellung der freien Aminosäure aus dem Amid scheiterten an der Leichtigkeit, mit der diese Säure in das Oxindol überging.

Das Amid wurde bei 40°, 50°, 60° und 70° C mit 2n Soda erwärmt. Erst bei 70° C trat Ammoniakentwicklung auf. Da sich das Na-Salz der dabei gebildeten 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-essigsäure-l sofort zu dem entsprechenden Oxindol anhydritisierte, das in Soda unlöslich ist, gelang es nicht, die freie Säure zu erhalten.

Auch beim Ansäuern der Mutterlauge konnte nur Oxindol erhalten werden.

3. Mit Pt in Eisessig zu Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-acetamids: 7 g α-Chlor-(-3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurde in 500 ccm Eisessig gelöst und mit Platinkatalysator hydriert. Aufnahme: 2610 ccm Wasserstoff (22° C, 754 mm). Theorie: 2548 ccm. Im Laufe der Hydrierung verschwand die gelbe Farbe der Lösung und es schieden sich farblose Kristalle aus. Nach der Beendigung der Hydrierung wurde abgesaugt, durch Lösen in heißem Methanol vom Katalysator getrennt, das Filtrat eingeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Ausbeute: 4,8 g (76% der Theorie). Schmelzpunkt 203° C unter Zersetzung. Nach nochmaliger Umkristallisation aus heißem Methanol Ausbeute 3,8 g (59% der Theorie). Schmelzpunkt 214° C. Schwachgelbe Primen.

Leicht löslich in Eisessig, Methanol, Aethanol (beide warm), Wasser, wäss. Alkalien; schwer löslich in Essigester, Methanol

(kalt); unlöslich in Benzol, Chloroform, Petroläther, Äther; umkristallisierbar aus Methanol (heiß).

3,094 mg Subst.: 0,296 ccm N bei 27° C 749 mm Hg
7,003 mg Subst.: 3,970 mg AgCl
$C_{10}H_{15}O_3N_2Cl$ (246,55). Ber.: N 11,36 Cl 14,39.
Gef.: N 10,73 Cl 14,01.

Die Eisessiglösung — das Filtrat von Katalysator und Chlorhydrat — wurde bei 50° im Vakuum abgedampft. Der Rückstand ist schwarzbraun und enthält kein Chlor. Ausbeute 1,4 g (22% der Theorie). Schmelzpunkt 194° C. Aus Methanol kommen die langen Nadeln des 5,6-Dimethoxy-Oxindols. Ausbeute 1,3 g 21 % der Theorie). Schmelzpunkt 204° C. Mischschmelzpunkt mit dem 5,6-Dimethoxy-Oxindol gibt keine Depression.

4. Mit Platin in Eisessig + 2 Mol HCl. 2 g α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 200 ccm Eisessig gelöst, 1,5 g bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig zugesetzt und mit der vorhydrierten Aufschlemmung von 1 g Platin-Katalysator (nach Adams) in 50 ccm Eisessig hydriert. Aufnahme: 750 ccm Wasserstoff, Theorie: 715 ccm. Mit fortschreitender Hydrierung fiel ein farbloses Produkt aus, es wurde nach Beendigung der Hydrierung abgesaugt und durch Lösen in Methanol vom Katalysator abgetrennt. Aus der eingeengten Lösung kristallisierte das Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-acetamids in farblosen Rhomboedern aus. Ausbeute: 1,45 g (80% der Theorie). Schmelzpunkt 214° C unter Zersetzung.

Die vom Katalysator und dem Chlorhydrat befreite Eisessiglösung wurde im Hochvakuum bei 30° C abgedampft; der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Es kamen die lanzettförmigen Kristalle des 5,6-Dimethoxy-Oxindols heraus. Ausbeute: 0,21 g (15% der Theorie), Schmelzpunkt 204—205° C.

5. Mit Palladium in Methanol. 10 g α-Chlor-(3,4-dimethoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 400 ccm Methanol suspendiert und mit vorhydriertem Palladium-Katalysator nach Adams hydriert. Aufnahme: 4400 ccm Wasserstoff (20° C, 740 mm), Theorie 3574 ccm. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und durch Umkristallisieren aus heißem Methanol vom Katalysator getrennt. Ausbeute 6,9 g (77% der Theorie), Schmelzpunkt 214° C.

Es ist identisch mit dem Chlorhydrat des 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenyl-acetamids.

Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat stark eingeengt und zur Kristallisation stehen gelassen. Die farblosen,

lanzettförmigen Kristalle vom Schmelzpunkt 203° C. Ausbeute: 1,0 g (11% der Theorie) erwiesen sich als 5,6-Dimethoxy-Oxindol.

Katalytische Reduktion des α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids:

1. Mit Pd in Eisessig zum 5-6-Methylendioxy-Oxindol: 8 g α-Chlor-(-3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid vom Schmelzpunkt 167° C wurde in 350 ccm Eisessig gelöst und mit Palladium-Katalysator (nach Adams) hydriert. Aufnahme: 2900 ccm Wasserstoff (21° C, 755 mm), Theorie: 2995 cmm. Vom Katalysator abgesaugt, auf dem Wasserbad zur Trocknung eingedampft, der ganze Rückstand zur Entfernung von Ammoniumchlorid mit 30 ccm Wasser behandelt, abgesaugt und auf Ton gepreßt. Ausbeute: 5,1 g (94% der Theorie). Schmelzpunkt 206—208° C. Graues kristallines Produkt. Aus heißem Essigester umkristallisiert, Ausbeute: 4.9 g (90% der Theorie), Schmelzpunkt 218° C unter Zersetzung. Farblose Nadeln, die an der Luft braun werden.

Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Methanol, Eisessig, Wasser (warm); schwer löslich in Essigester, Aethanol, Benzol, Wasser (kalt); unlöslich in Petroläther, Äther; umkristallisierbar Essigester (heiß) oder Aceton.

4,973 mg Subst.: 11,085 mg CO_2; 1,780 mg H_2O

$C_9H_7O_3N$ (177,04). Ber.: C 61,02; H 3,95.

Gef.: C 60,79; H 3,92.

2. Mit Palladium in Eisessig + 2 HCl: 1,5 g α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 100 ccm Eisessig gelöst; 1,1 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig (2 Mol) hinzugefügt und mit vorhydriertem Palladium-Katalysator hydriert. Aufnahme: 600 ccm Wasserstoff (23° C, 749 mm); Theorie: 525 ccm. Ein geringfügiger Niederschlag von Chlorhydrat des 3,4-Methylendioxy-6-amino-phenyl-acetamids wurde abfiltriert, durch Lösen in Methanol vom Katalysator abgetrennt. Ausbeute: 0,2 g (15% der Theorie) ab 190° C Zersetzung.

Die Eisessiglösung wurde auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockene eingedampft; der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, es kamen die typischen Kristalle des 5,6-Methylendioxy-Oxindols. Ausbeute: 0,8 g (78% der Theorie), Schmelzpunkt 218° C.

3. Mit Platin in Eisessig. 5 g α-Chor-(3,4-metylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 350 ccm Eisessig heiß gelöst. Die abgekühlte Lösung wurde mit Platin-Katalysator (nach Adams) hydriert. Aufnahme: 2000 ccm Wasserstoff (23° C, 749 mm), Theorie 1815 ccm. Dabei fiel das Chlorhydrat der 3,4-Methylen-

dioxy-6-amino-phenyl-acetamid aus. Ausbeute: 0,3 g (7% der Theorie). Farblose Nadeln ab 190° C Zersetzung.

Das Eisessig-Filtrat wurde auf dem Wasserbad im Vakuum abgedampft; es kamen farblose Prismen heraus, die aus Methanol umkristallisiert, den Schmelzpunkt 218° C des 5,6-Methylendioxy-Oxindols zeigten. Ausbeute 3,0 g (88% der Theorie).

4. Mit Platin-Katalysator in Eisessig bei Gegenwart von 2 Mol HCl. 1 g α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitrophenyl-)-acetamid wurde in 100 ccm Eisessig gelöst, 1,1 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig hinzugegeben und mit vorhydriertem Platin-Katalysator nach Adams hydriert. Aufnahme 430 ccm Wasserstoff (21° C, 754 mm); Theorie 375 ccm.

Das ausgefallene Chlorhydrat des 3,4-Methylendioxy-6-aminophenyl-acetamids wurde abgesaugt, durch Lösen in abs. Methanol vom Katalysator getrennt und die methanolische Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trockene gedampft. Ausbeute: 0,2 g (22% der Theorie), Die Eisessiglösung wurde, um evtl. nachträglichen Ringschluß zu vermeiden, im Hochvakuum bei 30° C zur Trockene eingedampft; der Rückstand ist in 2n Na_2CO_3 unlöslich und enthält kein leicht abspaltbares Cl. Es ist 5,6-Methylendioxy-Oxindol. Ausbeute 0,5 g (73% der Theorie), Schmelzpunkt 218° C.

5. Mit Palladium in Methanol zum Chlorhydrat des 6-Amino-3,4-Methylendioxy-phenyl-acetamids: 2 g α-Chlor-(3,4-methylendioxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 200 ccm Methanol gelöst und mit Palladium (nach Adams) hydriert. Aufnahme: 800 ccm Wasserstoff (23° C, 749 mm), Theorie: 715 ccm. Vom Katalysator abgesaugt, bei Zimmertemperatur im Vakuum auf 20 ccm eingeengt und durch Zugabe von 100 ccm Benzol gefällt. Nach einigen Stunden wurde das Chlorhydrat des 3,4-Methylendioxy-6-amino-phenyl-acetamids abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 0,8 g (51% der Theorie). Farblose Kristalle, die sich ab 190° zersetzen, ohne zu schmelzen. Leicht löslich in Wasser, Eisessig; schwer löslich in Methanol; unlöslich in Chloroform, Äther, Aceton, Essigester, Benzol. Umkristallisierbar: in kaltem Methanol lösen mit Essigester ausfällen.

Die Mutterlauge des Chlorhydrats wurde völlig zur Trocknung gedampft und mit Wasser auf Filter gebracht und schließlich auf Ton getrocknet. Erhalten: 0,4 g 5,6-Methylendioxy-Oxindol (30% der Theorie); Schmelzpunkt 218° C.

$C_9H_{11}O_3N_2Cl$ (230,45) Ber.: C 46,87; H 4,77.
Gef.: C 46,76; H 4,94.

3,4-Methylendioxy-6-amino-phenyl-acetamid. 4 g Chlorhydrat des 3,4-Methylendioxy-6-amino-phenyl-acetamids wurden mit 30 ccm 2n Na_2CO_3 übergossen. Das Chlorhydrat ging unter CO_2-Entwicklung in Lösung und kurz darauf begann die Ausscheidung von 3,4-Methylendioxy-6-amino-phenyl-acetamid, das nach halbstündigem Stehenlassen im Eis abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen wurde. Ausbeute 3 g; (90 % der Theorie), farblose Rhomboeder vom Schmelzpunkt 146—147° C (aus Methanol-Benzol). Leicht löslich in Aceton, Methanol, Eisessig; schwer löslich in Chloroform, Wasser, Essigester; unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther. Umkristallisierbar: in Methanol lösen, mit Benzol fällen. 2 n NaOH beim Kochen unter NH_3-Entwicklung löslich.

3,4-Methylendioxy-6-nitro-phenyl-acetamid. 10 g 3,4-Methylendioxy-phenyl-acetamid wurde allmählich in eisgekühlte 30 ccm HNO_3 konz. eingetragen, wobei die Temperatur bei 0° C gehalten wurde. Gleich nach der Beendigung des Eintragens beginnt sich der Nitrokörper auszuscheiden. Nach viertelstündigem Stehenlassen im Eis wurde langsam mit 6 ccm Eiswasser versetzt und nach einer weiteren Stunde abgesaugt. Zweimal mit Eiswasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 12 g (96% der Theorie); farblos lange Nadeln vom Schmelzpunkt 218—219° C.

Leicht löslich in Eisessig, Wasser (heiß), schwer löslich in Aceton, Methanol, Essigester; unlöslich in Benzol, Äther, Chloroform, Petroläther; umkristallisierbar aus Aceton oder Methanol, — in 2 n NaOH in der Wärme unter NH_3-Entwicklung löslich.

2,688 mg Subst.: 0,292 ccm N bei 23,5° C, 759 mm Hg
$C_9H_8O_5N_2$ (224,07). Ber.: N 12,51.
Gef.: N 12,50.

3-4-Methylendioxy-6-nitro-phenylessigsäure:

1. Durch Nitrierung von Homopiperonylsäure (nach G. Hahn und Schuls (26): 3 g Homopiperonylsäure wurden allmählich in 15 ccm konz. HNO_3 unter Eiskühlung eingetragen. Nach einer halben Stunde Stehen in Eis wurde mit 30 ccm Eiswasser die Nitrosäure ausgefällt, noch eine Stunde im Eis stehen gelassen, abgesaugt, zweimal mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute: 3,4 g (90% der Theorie); schwach gelbe tafelförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 184—185° C. In der Literatur ist der Schmelzpunkt mit 183° C angegeben (40).

2. Durch Verseifen von 3-4-Methylendioxy-6-nitro-phenyl-acetamids: 1 g 3-4-Methylendioxy-6-nitro-

phenyl-acetamid wurde mit 20 ccm HCl konz. und 20 ccm Wasser zwei Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei alles in Lösung ging. Nachher wurde von ungelösten Verunreinigungen heiß abfiltriert. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte die Nitrosäure aus. Ausbeute 0,9 g (90% der Theorie).

Leicht löslich in Methanol, Aceton, 2n Na_2CO_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Chloroform, Eisessig, Wasser, Essigester; unlöslich in Petroläther, Benzol; umkristallisierbar: in Aceton kalt lösen mit Petroläther ausfällen.

Katalytische Reduktion des α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamids.

1. Mit Palladium in Eisessig zum 3-Acetoxy-4-methoxy-6-oxy-phenyl-acetamid. 2 g α-Chlor-(3-acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 150 ccm Eisessig kalt gelöst und mit einer Aufschlämmung von 1 g Palladium-Katalysator in 50 ccm Eisessig hydriert. Wasserstoffaufnahme: 790 ccm (20° C, 742 mm Hg), Theorie 640 ccm. Die Lösung wurde dann im Vakuum auf dem Wasserbad zur Trockene gedampft; es blieb ein Öl zurück, das im Vakuumexsikator über Ätzkali über Nacht stehen blieb. Die halbfeste Masse wurde dann aus warmem Essigester umkristallisiert. Ausbeute 1,3 g (82% der Theorie), Schmelzpunkt 143° C. Farblose derbe Prismen (Essigester).

Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Methanol, Eisessig, Wasser (heiß); schwer löslich in Äther, Benzol, Essigester; unlöslich in Petroläther; umkristallisierbar: heißer Essigester. 2n NaOH löst kalt beim Erwärmen Ammoniak-Entwicklung. Verfärbung, die auf eintretende Luftoxydation schließen ließ, wurde nicht beobachtet.

5,132 mg Subst.: 10,525 mg CO_2; 2,520 mg H_2O
2,890 mg Subst.: 0,148 ccm N_2 (23° C, 760 mm Hg)
$C_{11}H_{13}O_5N$ (239,08): Ber.: C 55,23; H 5,44; N 5,86.
Gef.: C 55,93; H 5,45; N 5,96.

2. In Eisessig mit Platin zu 3,6-Dioxy-4-methoxy-phenyl-acetamid: 2 g α-Chlor-(3-Acetoxy-4-methoxy-6-nitro-phenyl-)-acetamid wurden in 150 ccm Eisessig gelöst und mit einer Aufschlämmung von 1 g Platin-Katalysator (nach Adams) in 50 ccm Eisessig hydriert. Nachdem es die nach der Theorie erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen hatte, wurde vom Katalysator abgesaugt und auf dem Wasserbad im Vakuum zur Trockene gedampft. Der ölige Rückstand wurde zwecks Entfernung der letzten Eisessigspuren über Nacht im Vakuumexsikator über

Ätzkali stehen gelassen. Zum Schluß aus Essigester umkristallisiert. Farblose Rhomboeder. Ausbeute 1,3 g (82,6% der Theorie). Schmelzpunkt 152—153° C.

Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Methanol, Eisessig; schwer löslich in Essigester und Wasser; unlöslich in Essigester. 2n NaOH löst in Kälte, beim Erwärmen Ammoniakentwicklung.

4,606 mg Subst.: 9,225 g CO_2; 2,340 mg H_2O
5,050 mg Subst.: 0,294 ccm N_2 bei 22° C und 745 mm Hg.
C H O N Ber.: C 54,82; H 5,58; N 7,11.
3 // 4 Gef.: C 54,62; H 5,65; N 6,60.

3,4,6-Trimethoxy-phenyl-acetamid: 5 g 3-Acetoxy-4-methoxy-6-oxy-phenyl-acetamid wurden in 15 ccm 2n Natronlauge gelöst und mit 9 g (etwas mehr als 3,5 Mol) Dimethylsulfat unter Kühlung methyliert. Nachdem alles Dimethylsulfat zugesetzt war, begann 3,4,6-Trimethoxy-penyl-acetamid auszukristallisieren, das nach einstündigem Stehenlassen abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und auf Ton gepreßt wurde. Ausbeute 3,5 g (80% der Theorie). Lange farblose Prismen vom Schmelzpunkt 129-130° C.

Leicht löslich in Chloroform, Methanol, Aceton, Eisessig; schwer löslich in Essigester; unlöslich in Äther, Benzol, Wasser; umkristallisierbar: Essigester und Petroläther; in 2n NaOH kalt unlöslich; beim Erwärmen Ammoniakentwicklung.

5,530 mg Subst.: 11,890 mg CO_2; 3,300 mg H_2O
2,929 mg Subst.: 0,156 ccm N (23°, 769 mm Hg)
$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,11). Ber.: C 58,66; H 6,67; N 6,23.
Gef.: C 58,66; H 6,68; N 6,20.

Katalytische Reduktion der o-nitro-phenyl-essigsäure:

1. Mit Paladium in Eisessig bei Gegenwart von 1 Mol HCl: 3 g o-Nitro-phenylessigsäure wurden in 100 ccm Eisessig gelöst, 4 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig (1 Mol) hinzugegeben und mit vorhydriertem Palladium (nach Adams) hydriert. Aufnahme: 1320 ccm Wasserstoff (22° C, 750 mm), Theorie 1200 ccm. Während der Hydrierung fiel das Chlorhydrat der o-Amino-phenylessigsäure aus, welches nach Beendigung der Hydrierung abgesaugt und durch Lösen in kaltem Methanol vom Katalysator getrennt und durch Abdampfen der methanolischen Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur isoliert wurde. Die vom Katalysator befreite Eisessiglösung wurde bei 30° C im Hochvakuum zur Trockene gedampft. Beim Behandeln des Rückstandes mit etwas

Benzol ging das gebildete Oxindol in Lösung, während das Chlorhydrat der Aminosäure ungelöst zurückblieb.

Es wurden insgesamt 2,2 g (76% der Theorie) Chlorhydrat der o-Amino-phenyl-essigsäure vom Zersetzungspunkt 169° C und 0,5 g Oxindol (22% der Theorie) mit dem Schmelzpunkt 120° C erhalten.

Das Chlorhydrat der o-Amino-phenyl-essigsäure ist leicht löslich in Wasser, Aceton, Methano, Eisessig, 2n Na_2CO_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Essigester, Chloroform; unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol; umkristallisierbar: in kaltem Methanol lösen, mit Benzol fällen. Die Verbindung wurde mit β -Naphtol nach diazotieren gekuppelt und der entstandene rote Farbstoff erwies sich mit dem von P. W. Weber (27) auf dieselbe Weise erhaltenen o-Azo-(1- β-naphtolyl-)-phenylessigsäure identisch. Schmelzpunkt 211—213° C.

2. Mit Palladium in Methanol: 2 g o-Nitro-phenylessigsäure wurden in 100 ccm Methanol gelöst und mit vorhydriertem Palladium in Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung ging außerordentlich rasch vor sich, die Wasseraufnahme war quantitativ. Es wurde vom Katalysator abgesaugt, bei Zimmertemperatur zur Trockene eingedampft, mit etwas Benzol verrieben, abgesaugt und auf Ton gepreßt. Ausbeute: 1,2 g (85% der Theorie). Farblose Prismen vom Schmelzpunkt 118—119° C. (Methanol). Leichtlöslich in Methanol, Aceton, 2n Na_2CO_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Chloroform, Eisessig, Wasser; unlöslich in Essigester, Benzol, Petroläther, Äther. Umkristallisierbar: in kaltem Methanol lösen, mit Benzol fällen.

Katalytische Reduktion der 3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenyl-essigsäure:

1. Mit Palladium in Eisessig bei Gegenwart von 1 Mol HCl. 2 g 3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenylessigsäure, dargestellt nach G. Hahn und H. J. Schuls (26), wurden in 150 ccm Eisessig gelöst, 3 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig hinzugegeben und mit vorhydriertem Palladium (nach Adams) hydriert. Die zur Reduktion der NO_2-Gruppe nötige Menge Wasserstoff war in kurzer Zeit aufgenommen. Während der Hydrierung fiel das Chlorhydrat der 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenylessigsäure aus, es wurde mit dem Katalysator abgesaugt, durch Lösen im kalten Methanol davon getrennt und durch Abdampfen der methanolischen Lösung bei Zimmertemperatur im Vakuum isoliert. Erhalten: 1,8 g. Die vom Katalysator abfiltrierte Eisessiglösung wurde bei 30° C im Hochvakuum zur Trockene gedampft, der Rückstand erwies sich

ebenfalls als Chlorhydrat der 6-Amino-homoveratrumsäure. 0,2 g. Gesamtausbeute: 2 g (96% der Theorie); Schmelzpunkt 203—204° C.

Leicht löslich in Wasser, Methanol, 2n Na_2CO_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Eisessig; unlöslich in Essigester, Chloroform, Aceton, Benzol, Äther, Petroläther; umkristallisierbar: in kaltem Methanol lösen, mit Benzol fällen.

Die Substanz gibt in Wasser gelöst mit Silbernitrat und verd. HNO_3 einen weißen Niederschlag von Silberchlorid.

2. Mit Palladium in Methanol: 2 g 3,4-Dimethoxy-6-nitro-phenyl-essigsäure wurden in 150 ccm Methanol gelöst und mit vorhydriertem Palladium nach Adams in Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung verlief recht schnell und blieb bei der zur Reduktion der NO_2-Gruppe nötigen Wasserstoffmenge stehen. Vom Katalysator wurde abgesaugt, die Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur zur Trocknung gedampft, der Rückstand mit etwas Benzol verrieben, abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 1,5 g (85% der Theorie). Zersetzungspunkt 129° C. Kurz nach dem Schmelzen bei 130° C wird die Substanz wieder fest, um dann den Schmelzpunkt des 5,6-Dimethoxy-Oxindols 204—205° C zu zeigen. Beim Kochen in Lösungsmitteln geht es ebenfalls leicht in Oxindol über.

Leicht löslich in Methanol, Aceton, Eisessig, 2n Na_2CO_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Chloroform, Essigester; unlöslich in Benzol, Äther, Petroläther, Wasser; umkristallisierbar: in Aceton, kalt lösen, mit Petroläther ausfällen.

6-Azo-(1-β-naphtholyl-)-3,4-dimethoxy-phenyl-essigsäure. 0,4 g 3,4-Dimethoxy-6-amino-phenylessigsäure wurden in 3 ccm 2n Na_2CO_3 kalt gelöst, eine Lösung von 0,13 g Na-Nitrit in wenig Wasser hinzugegeben und diese Mischung langsam unter Umschütteln in eisgekühltem 0,4 ccm H_2SO_4 konz. in 3 ccm Wasser getropft.

Andererseits wurden 0,28 g β-Naphthol 0, 6g Na_2CO_3 und 1,1 g Na-Acetat in 10 ccm Wasser unter Zusatz von 8 ccm Aethanol gelöst. Die Diazonimmlösung wurde langsam in die β-Nahthollösung einfließen lassen. Es fiel sogleich ein roter Farbstoff aus, der nach einstündigem Stehenlassen in Eis abgesaugt, mit wenig Wasser dreimal nachgewaschen und auf Ton getrocknet wurde.

Zur weiteren Reinigung wurde der Farbstoff aus siedendem Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 0,6 g (84% der Theorie). Rote Nadeln vom Schmelzpunkt 214—215° C.

Leicht löslich in Eisessig (sied.), 2n NaOH (warm); schwer löslich in Essigester, Chloroform, Aceton, Äther; unlöslich in Methanol,

Benzol, Petroläther, Wasser; umkristallisierbar aus siedendem Eisessig.

4,775 mg Subst.: 11,370 mg CO_2; 2,180 mg H_2O
$C_{20}H_{18}O_5N_2$ (366,14). Ber.: C 65,57; H 4,92.
Gef.: C 64,94; H 5,07.

Katalytische Reduktion der 3,4-Methylendioxy-6-nitro-phenylessigsäure mit Palladium in Eisessig bei Gegenwart von 1 Mol HCl: 1,5 g 3,4-Methylendioxy-6-nitro-phenylessigsäure wurden in 130 ccm Eisessig gelöst, 4 ccm bei 4° C mit HCl-Gas gesättigter Eisessig (1 Mol HCl) hinzugegeben und die so erhaltene Lösung mit vorhydriertem Palladium (nach Adams) hydriert. Die zur Reduktion der Nitro-Gruppe nötige Menge Wasserstoff wurde rasch aufgenommen. Dabei fiel das Chlorhydrat der 3,4-Methylendioxy-6-amino-phenylessigsäure aus, das nach Beendigung der Hydrierung abgesaugt, durch Lösen in kaltem Methanol vom Katalysator getrennt und durch Abdampfen der methanolischen Lösung im Vakuum bei Zimmertemperatur isoliert wurde. Ausbeute 1,2 g (78% der Theorie). Farblose chrakteristische Kristalle vom Zersetzungspunkt 212—214° C. Aus dem Eisessigfiltrat, durch Abdampfen bei 30° C im Hochvakuum, wurden noch 0,1 g gewonnen, das sich durch die Löslichkeit in 2n Na_2CO_3 ebenfalls als Chlorhydrat der 6-Amino-homopiperonylsäure erwies. Gesamtausbeute 1,3 g (85% der Theorie). Die Verbindung enthält ionogenes Cl, das sich mit 2n $AgNO_3$ nachweisen läßt.

Leicht löslich in Wasser, 2n Na_2Co_3 (unter CO_2-Entwicklung); schwer löslich in Methanol, Eisessig; unlöslich in Essigester, Petroläther, Äther, Aceton, Chloroform, Benzol. Umkristallisierbar: in kaltem Methanol lösen, mit Petroläther langsam fällen. Beim Erwärmen auch in den alkalischen Lösungen findet Ringschluß zum 5,6-Methylendioxy-Oxindol statt.

6-Azo-(1-β-naphthoyl)-3,4-methylendioxy-phenylessigsäure-l. 0,25 g Chlorhydrat der 3-4-Methylendioxy-6-amino-phenylessigsäure wurden in 2 ccm 2n NaOH kalt gelöst, 0,1 g $NaNO_2$ in wenig Wasser hinzugegeben und dieses Gemisch unter Umschütteln in die eisgekühlte Mischung von 0,2 ccm HSO_4 konz. in 2 ccm Wasser langsam zugetropft.

Andererseits wurden 0,14 g β-Naphthol, 0,3 g Na_2CO_3 und 0,6 g Na-Acetat in 10 ccm Wasser unter Zusatz von 3 ccm Äthanol gelöst und hierzu die klare Diazoniumlösung langsam einfließen lassen. Es fiel sofort ein roter Farbstoff aus, der nach einstündigem Stehen-

lassen im Eis abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet wurde.

Zur weiteren Reinigung wurde der Farbstoff aus siedendem Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 0,3 g (81% der Theorie). Rote Prismen vom Zersetzungspunkt 228—229° C.

Leicht löslich in Eisessig (sied.), 2n NaOH und 2n Na_2CO_3, hieraus mit Säuren wieder fällen; schwer löslich in Methanol, Essigester, Äther, Aceton; unlöslich in Chloroform, Benzol, Petroläther, Wasser. Umkristallisierbar aus siedendem Eisessig.

4,721 mg Subst.: 11,295 mg CO_2; 1,810 mg H_2O

$C_{19}H_{14}O_5N_2$ (350,10). Ber.: C 65,14; H 4,00.
Gef.: C 65,24; H 4,26.

5,6-Dimethoxy-indigo. 0,37 g (1/400 Mol) Isatin wurden in 6 ccm Eisessig gelöst, 0,48 g (1/400 Mol), 5,6-Dimethoxy-oxindol zugefügt und mit 0,8 ccm konz. HCl versetzt. Nach kurzer Zeit fielen dunkelrote Kristalle aus, die sich durch kurzes Erwärmen (5 Minuten) vermehrten. Nach dem Erkalten wurden sie abgesaugt. Ausbeute 0,6 g (74% der Theorie); Zersetzungspunkt 334° C. (Nitrobenzol).

Löslich in Nitrobenzol (sied.), Aceton (sied.), Chloroform (sied.), Methanol (sied.), in allen mit roter Farbe; schwer löslich bzw. unlöslich in Essigester, Benzol, Äther, Petroläther. Umkristallisierbar aus siedendem Nitrobenzol.

4,833 mg Subst.: 11,760 mg CO_2; 1,900 mg H_2O

$C_{18}H_{14}O_4N_2$ (322,11). Ber.: C 67,08; H 4,34.
Gef.: C 66,36; H 4,36.

Überführungsversuche der Oxindole in die Isatine:

5-Methoxy-6-oxy-7-brom-isatin. 0,2 g 5,6-Dimethoxy-oxindol wurden in 200 ccm Chloroform gelöst und langsam in die siedende Lösung von 0,7 g (8 Atom) Brom in 20 ccm Chloroform eingetropft. Nachdem alles eingetropft war, wurde eine Stunde weiter gekocht, wobei große Mengen Bromwasserstoff entwichen. Nach nochmaligem Zusatz von 0,7 g Brom in 20 ccm Chloroform wurde noch zwei Stunden gekocht und das Chloroform auf dem Wasserbade abgedampft. Es blieb ein dunkelrotes, angenehm ätherisch riechendes kristallines Produkt vom Schmelzpunkt 187° C zurück, das unbeständig ist und offenbar das Tribromprodukt darstellt. Es wurde mit 15 ccm 2n NaOH drei Stunden am Rückfluß aufgekocht,

abgekühlt, mit 15 ccm 2n HCl angesäuert, kurz aufgekocht, abgekühlt, die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und auf Ton gepreßt. Ausbeute 0,15 g (71% der Theorie). Zersetzungspunkt 280° C ab 250° C Verfärbung. Dunkelrotes kristallines Produkt. 2n NaOH löst zunächst mit rotvioletter Farbe, die beim Öffnen des Ringes zur Isatinsäure in Hellgelb umschlägt. Die klare hellgelbe ätherische Lösung des Na-Salzes der Isatinsäure zeigt keine Oxydationserscheinungen mit Luft, woraus geschlossen wurde, daß die zur Aminogruppe m-ständige Methoxylgruppe entmethyliert worden ist. — Leicht löslich in Methanol, Aceton, Eisessig (warm); schwer löslich in Essigester, Chloroform (kalt); unlöslich in Äther, Petroläther, wäss. Mineralsäuren, Wasser. Umkristallisierbar aus heißem Chloroform.

5,105 mg Subst.: 7,510 mg CO_2; 1,080 mg H_2O
9,770 mg Subst.: 6,770 mg AgBr.
$C_9H_8O_4NBr$ (271,95). Ber.: C 39,72; H 2,20; Br 29,39.
Gef.: C 40,12; H 2,35; Br 29,49.

5,6-Dimethoxy-isatin-3-Oxim. 3 g 5,6-Dimethoxy-Oxindol wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung allmählich 3 g (2,½ Mol) Natriumnitrit eingetragen. Nachdem alles Nitrit umgesetzt war, blieb der Ansatz 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde auf dem Filtertiegel abgesaugt, einmal mit Eisessig nachgewaschen, auf Ton gepreßt. Ausbeute 2,5 g (74% der Theorie). Sehr lange gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 213—214° (Aceton).

Leicht löslich in Aceton, Methanol, Wasser (heiß), Eisessig (heiß); schwer löslich in Essigester, Chloroform (heiß), wässerige Alkalien; unlöslich in Benzol, Äther, Wasser (kalt), wässerigen Mineralsäuren.

4,442 mg Subst.: 8,810 mg CO_2; 1,840 mg H_2O
1,769 mg Subst.: 0,198 ccm N_2 (21° C, 747 mm Hg)
$C_{10}H_{10}O_4N_2$ (222,09). Ber.: C 54,03; H 4,54; N 12,61.
Gef.: C 54,09; H 4,63; N 12,77.

Beim Kochen mit verdünnten Säuren, mit Eisessig und 30% Wasserstoffsuperoxyd und bei kürzerem Kochen mit Eisessig und konz. Schwefelsäure, ebenso beim Kochen mit wässerigem Alkali bleibt die Isonitroso-Verbindung unverändert. Bei längerem Kochen mit Säuren werden die Methoxylgruppen angegriffen. Eine Überführung in das entsprechend substituierte Isatin ist deshalb bisher auf diese Weise nicht gelungen.

5, 6-Dimethoxy-Isatin:

Chlorhydrat des 3-Amino-5,6-dimethoxy-oxindols: 2 g 3-Isonitroso-5,6-dimethoxy-oxindol wurden in 200 ccm 80%iger Ameisensäure gelöst und in der Zutropfente mit vorhydriertem 0,5 g Palladium (nach Adams) bei Gegenwart von 5 ccm konz. Schwefelsäure hydriert. Nachdem es den nach der Theorie erforderliche 2 Mol Wasserstoff aufgenommen hatte, wurde vom Katalysator abgesaugt und zunächst zwecks Neutralisation der Schwefelsäure mit 8 g Ätznatron versetzt, schließlich wurde 50 ccm mit Chlorwasserstoffgas gesättigtes Methanol zugegeben und nun auf dem Wasserbad zur Trockene abgedampft. Der Rückstand wurde mit insgesamt 300 ccm Methanol abs. ausgezogen, Die Auszüge bis zur Kristallisation eingeengt. Farblose Prismen. Ausbeute 2 g (90% der Theorie). Leicht löslich in Wasser; schwer löslich in Methanol, Eisessig; unlöslich in Essigester, Aceton, Äther, Benzol, Chloroform, Petroläther; umkristallisierbar aus heißem Methanol.

5,095 mg Subst.: 9,185 mg CO_2; 2,480 mg H_2O
$C_{10}H_{13}O_3N_2Cl$ (244,54). Ber.: C 49,06; H 5,32.
Gef.: C 49,16; H 5,41.

Die wässerige Lösung des Chlorhydrats färbt sich mit 2n Natronlauge violett, ohne die freie Base auszuscheiden. Es tritt schon in der Kälte Hydrolyse ein. Beim Kochen geht die violette Färbung in das Gelb der Isatinsäure über.

Überführung in 5,6-Dimethoxy-isatin: 0,3 g Chlorhydrat des 3-Amino-5,6-dimethoxy-oxindols wurden in 5 ccm 2n Natronlauge auf dem Wasserbade bei gutem Luftzutritt unter öfterem Umschütteln so lange erwärmt, bis die anfangs violette Färbung der Lösung in Gelb umgeschlagen war. Die Ammoniakentwicklung war danach ebenfalls zu Ende. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, kurz aufgekocht und zur Kristallisation stehen gelassen. Nach einigen Stunden wurden die abgeschiedenen roten Kristalle abgesaugt und auf Ton getrocknet. Ausbeute 0,22 g (90% der Theorie). Zersetzungspunkt 250—252° C. Ab 220° C Verfärbung. Leicht löslich in Methanol, Aceton, Eisessig; schwer löslich in Essigester, Chloroform, Äthanol; unlöslich in Benzol, Petroläther, Wasser, wässerigen Mineralsäuren; umkristallisierbar aus Essigester (heiß). In 2n Natronlauge in der Kälte mit violetter Farbe leicht löslich, beim Erwärmen der Lösung Aufhellen der Farbe zu Gelb, beim Ansäuern fällt das Isatin wieder aus.

4,977 mg Subst.: 10,590 mg CO_2; 1,970 mg H_2O
3,103 mg Subst.: 0,187 ccm N (19,5° C; 745 mm Hg)
$C_{10}H_9O_4N$ (207,06). Ber.: C 57,97; H 4,35; N 6,77.
Gef.: C 58,03; H 4,40; N 6,89.

5,6-Methylendioxy-isatin-3-oxim: 1 g 5,6-Metylendioxy-oxindol wurde in 7 ccm Eisessig warm gelöst, abkühlen gelassen und bei Zimmertemperatur mit 1 g Natriumnitrit allmählich versetzt. Nachdem alles Nitrit umgesetzt war, wurde die braune Masse eine halbe Stunde sich selbst überlassen, dann auf einem Filtertiegel abgesaugt und zweimal mit wenig Wasser nachgewaschen. Ausbeute 1 g (86% der Theorie). Lange gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 242° (aus Aceton).

Leicht löslich in Eisessig (heiß), Methanol (heiß), Aceton (heiß); schwer löslich in Chloroform, Wasser, Essigester (heiß); unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther, 2n Salzsäure.

5,224 mg Subst.: 10,035 mg CO_2; 1,540 mg H_2O
$C_9H_6O_4N_2$ (206,05). Ber.: C 52,43; H 2,95.
Gef.: C 53,61; H 3,27.

Alkalien lösen zum Salz, das beim Kochen beständig ist. Mit Säure ist die Überführung in das Isatin ohne Spaltung der Methylendioxy-Gruppe nicht möglich.

5,6-Methylendioxy-isatin:

1. Chlorhydrat des 3-Amino-5,6-methylendioxy-oxindols. 1,3 g 3-Isonitroso-5,6-methylendioxy-oxindol wurden in 500 ccm Ameisensäure (80%) warm gelöst und in der Zutropfente zu der Suspension von 0,2 g Palladium (nach Adams) in 20 ccm 80%iger Ameisensäure und 5 ccm Schwefelsäure konz. in dem Maße zugetropft, als Wasserstoffaufnahme erfolgte. Nach der rasch erfolgten Hydrierung wurden 50 ccm mit Chlorwasserstoffgas gesättigtes Methanol zugesetzt und vom Katalysator abgesaugt [1]. Die rote Lösung wurde jetzt zwecks Neutralisation von Schwefelsäure unter Kühlung langsam mit 8 g festem Ätznatron zugesetzt; nachher wurde im Vakuum zur Trockene gedampft. Das Chlorhydrat wurde durch Ausziehen der gewonnenen Salzmenge mit abs. Alkohol gewonnen. Ausbeute 1,3 g (90% der Theorie). Zersetzt sich ab 200° C. Leicht löslich in Methanol, Eisessig, Wasser; schwer löslich in Aceton; un-

[1] Bringt man die Lösung des ameisensauren Amins mit Luft zusammen, so erfolgt augenblicklich Oxydation unter starker Rotfärbung der Lösung. Das Chlorhydrat dagegen erleidet diese Verseifung in geringem Maße erst in der Wärme.

löslich in Essiggester, Chloroform, Petroläther, Benzol, Äther. Umkristallisierbar aus Alkohol abs.

5,566 mg Subst.: 9,715 mg CO_2; 2,100 mg H_2O
$C_9H_9O_3N_2Cl$ (228,45). Ber.: C 47,28; H 3,96.
Gef.: C 47,60; H 4,19.

Überführung in 5,6-Methylendioxy-isatin:

4 g Chlorhydrat des 3-Amino-5,6-methylendioxy-oxindols wurden in 100 ccm 2n Natronlauge gelöst und die entstandene violette Lösung solange auf dem Drahtnetz gekocht, bis die Farbe hellgelb geworden und die Ammoniakentwicklung beendet war. Nach dem Abkühlen wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei das Isatin kristallin ausfiel. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, zweimal mit wenig Wasser nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Ausbeute 3 g (90% der Theorie). Dunkelrote Prismen vom Zersetzungspunkt 284° nach vorheriger Verfärbung. Leicht löslich in Eisessig, Aceton; schwer löslich in Methanol, Essigester, Chloroform, Wasser; unlöslich in Benzol, Petroläther, Äther; umkristallisierbar: Aceton — Petroläther. 2n Natronlauge löst mit violetter Farbe, die beim Erwärmen in Gelb umschlägt.

Literaturverzeichnis

1. C. Schöpf und H. Bayerle (A. 513, 190).
2. G. Hahn und Mitarbeiter (A. 520, 107).
3. G. Hahn und H. Ludewig (B. 67, 2031).
4. G. Hahn und A. Hansel (B. 71, 2192).
5. Fontés und Thivolle (Compt. rend. de l'Acad. 191; 1088, 1395 (1930).
6. H. S. Raper (Biochem. Journ. 21 (1927) 89—96).
7. Jacobs (Zentralblatt 40 I 65).
8. W. O. Kermack und R. Robinson (Journ. Chem. Soc., London, 121, 1872).
9. E. Stedmann (Journ. Chem. Soc., London, 125, 1373—76.
10. K. G. Blaikie und W. H. Perkin (Journ. Chem. Soc., London, 125, 296).
11. C. D. Nenitzescu (Zentralblatt 1929 II, 2331).
12. Herz (Zentralblatt 1938, 2857).
13. Kalle & Co. (Zentralblatt 1910, I, 489), (DRP. 217556).
14. E. Ferber (J. pr. 155, 234).
15. Galland, Robinson, Thronley (Journ. Chem. Soc., London, 1929, 2924).
16. Halberkann (B. 54, 3079).
17. Bain, Perkin und Robinson (Journ. Chem. Soc., London, 105, 2403).
18. H. Burton und J. C. Stoves (Journ. Chem. Soc., London, 1937, 402).
19. M. Hartmann und L. Panizzon (Helv. chim. Acta 19, 1327).
20. Martinet (Zentralblatt 1921, I, 675).
21. O. Hinsberg (B. 41, 1367).
22. A. Dützmann (Zentralblatt 1926, I, 2249) (DRP. 421386).
23. G. Hahn, K. Stiehl und H. J. Schuls (B. 72, 1292).
24. H. A. Weidlich (B. 75, 325).
25. C. Schöpf (A. 544, 65).
26. G. Hahn und H. J. Schuls (B. 72, 1308).
27. P. W. Neber (B. 55, 826).
28. W. Pfitzinger (J. pr. 38, 582).
29. Stollé (J. pr. 128, 15).
30. A. Bayer (B. 11, 1228).
31. Straus (A 406, 360).
32. Kaufmann und Rothlin (B. 49, 578).
33. H. Burton (Zentralblatt 1932, I, 2176).
34. A. E. Oxford und H. S. Raper (Zentralblatt 1927, I, 2910).
35. G. Hahn und H. J. Schuls (B. 72, 1302).
36. Ulmann (B. 17, 1961).
37. R. Harworth (Journ. Chem. Soc., London 123, 2983).
38. Kotake (G. Trier, Alkaloide 1931, Seite 1028).
39. Rupe (Helv. chim. Acta 9, 1054).
40. Foulds, Robinson (Journ. Chem. Soc., London 105, II, 1965).
41. G. Trier: Die Alkaloide. Verlag Gebr. Bornträger, Berlin 1931.
42. G. Heller. Über Isatine. Verlag F. Encke, Stuttgart 1931.
43. V. Mayer-P. Jacobson: Lehrbuch der organischen Chemie, Berlin 1920.
44. Richter-Anschütz: Chemie der Kohlenwasserstoffverbindungen, Leipzig 1928.

Lebenslauf

Am 7. Februar 1913 bin ich in Istanbul/Türkei als Sohn des Zahlmeisters Mustafa Tulus und seiner Frau Behice Tulus geboren. Ich erhielt meine fünfjährige Volksschulbildung in Tekirdag; anschließend ging ich auf das Lyzeum von Izmir, wo ich im Juni 1933 meine Reifeprüfung mit dem Prädikat „sehr gut" bestand.

Nun wurde ich noch in demselben Jahr vom Unterrichtsministerium der türkischen Republik zwecks Chemiestudium nach Deutschland geschickt. Erst lernte ich während meines Aufenthaltes im Pädagogium von Züllichau in der Mark vom 1. 1. 1934 bis 1. 10. 1934 die deutsche Sprache, um dann am 1. 11. 1934 auf der Universität von Jena/Th. mit dem Studium anzufangen. Nachdem ich dort drei Semester Chemie studiert hatte, kam ich am 1. 4. 1936 zu der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt a. M. Hier setzte ich mein Studium fort und legte am 1. 11. 1937 das erste und am 16. 12. 1938 das zweite Verbandsexamen ab, worauf ich das Verbandszeugnis N 23479 erhielt. Anschließend habe ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Georg Hahn im Organisch-chemischen Institut der Universität zu Frankfurt a. M. diese Arbeit „Studien in der Reihe der Oxy- und Alkyloxy-Oxindole" ausgeführt.

Meine akademischen Lehrer in Frankfurt a. M. waren die Herren Prof. bzw. Doktoren: G. Hahn, W. Borsche, H. J. Schumacher, W. Jander, K. N. Meißner, M. Czerny, R. Klement, H. Cordes. Ihnen allen fühle ich mich zu großem Dank schuldig.